ACETAMID– UND PYRROLIDONACETALE ZUR SYNTHESE ANELLIERTER AMINOPYRIDINE UND PYRROLINO–PYRIDINE

KURT BERNDL

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0013

ACETAMID- UND PYRROLIDONACETALE ZUR SYNTHESE ANELLIERTER AMINOPYRIDINE UND PYRROLINO-PYRIDINE

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Kurt Berndl
aus Wasserburg/Inn

München 1984

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Reimann
Tag der mündlichen Prüfung:	2o.11.1984
Die Dissertation wurde am der Fakultät zur Beurteilung eingereicht	31.8.1984

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für die großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Eiden herzlich danken.

Frl. U. Kellas schulde ich Dank für die Mitarbeit im Labor, Frau I. Stecker für die sorgfältige Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen, Herrn Dr. H. Lerche und Frl. E. Visintainer für die Aufnahme der Massenspektren sowie in besonderem Maße Frau Dr. H. Buchborn für die pharmakologischen Untersuchungen.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis Seite

Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	1o
3.	Reaktionen des Acetamidacetals mit Aminoketonen	11
4.	Reaktionen des Acetamidacetals 28 mit sek. Aminen und dem Aminoketon 27a	23
5.	Reaktionen des N-Methylpyrrolidon-(2)-diethylacetals mit Aminoketonen	31
6.	Versuche zur Reaktion von Pyrrolidon-Dimethylsulfat-Addukten mit Aminoketonen	39
7.	Ringschlußreaktionen mit Acetamidin-Derivaten	43
8.	Reaktionen der Aminochinoline	53
8.1	6-Chlor-2-dimethylamino-4-phenylchinolin	53
8.1.1	Reaktion mit Wasserstoffperoxid-Lösung	53
8.1.2	Reaktion mit Methyliodid	55
8.1.3	Reaktionen des 2-Trimethylammonium-chinolin 83 mit Nucleophilen	57
8.2	1-Methyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]chinolin	61
8.2.1	Reaktion mit Methyliodid	61
8.2.2	Oxidation mit DDQ	67
9.	Synthese heterocyclisch anellierter Pyridin- und Chinolin-Derivate	69
9.1	Synthese von Thieno[2,3-b]pyridin-Derivaten	69

Seite

9.2 Synthese von Benzofuro[3,2-b]pyridin- und Benzofuro[3,2-b]pyrrolino[2,3-e]pyridin-Derivaten 74

9.3 Synthese von [1]Benzopyrano[2,3-b]pyridin- und Benzopyrano[2,3-b]pyrrolino[2,3-e]pyridin-Derivaten 77

9.4 Synthese höher anellierter Aminochinoline und Pyrrolinochinoline 8o

1o. Synthese von Pyridin- und Pyrrolino[2,3-b]-pyridin-Derivaten 87

11. Pharmakologische Prüfung 92

12. Zusammenfassung 96

Experimenteller Teil

1. Formelverzeichnis 1oo

2. Allgemeine Angaben 1o5

3. Experimentelle Angaben 1o6

3.1 Ausgangsverbindungen 1o6

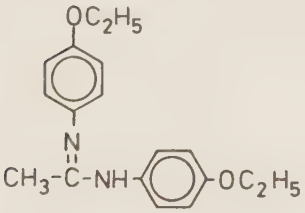
3.2 Beschreibung der Reaktionen 112

4. Literaturverzeichnis 145

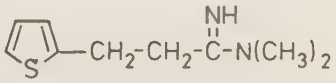
THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

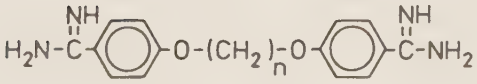
Es gibt eine Reihe von Arzneimitteln mit Amidinstruktur. Man begegnet ihr u.a. bei Lokalanästhetica, z.B. beim Acetamidin-Derivat Holocain 1 /1/, bei den Anthelmintica, z.B. beim Propamidin 2 /2/ oder, abhängig von der Kettenlänge der Etherbrücke zwischen den Benzamidinringen, bei Bacteriostatica 3a (n = 3-5) oder Virusstatica 3b (n = 5-7) /2/.



1



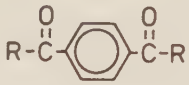
2



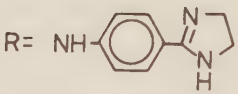
3

Zur Synthese neuer Wirkstoffe versucht man häufig durch Strukturabwandlung bekannter Arzneistoffe Nebenwirkungen und toxische Wirkungen zu mindern und die therapeutischen Eigenschaften zu intensivieren. Bei den Amidinen bietet sich die Möglichkeit, zwei Stickstoffatome zu substituieren sowie ganz oder teilweise in ein cyclisches System einzubauen. So fand man beim Imidazolin-Derivat des Terephthalanilids 4 die antineoplastische Akti-

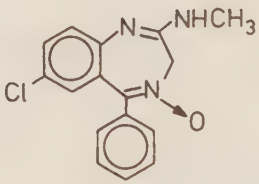
vität des Formamidins* wieder, wobei die Substanz besser verträglich ist /2/.



4



Eine semicyclische Amidinstruktur findet man auch bei Substanzen mit Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Die bekannteste Verbindung dieser Reihe ist der Tranquilizer Chlordiazepoxid 5 /3/.

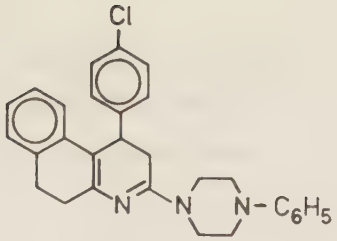


5

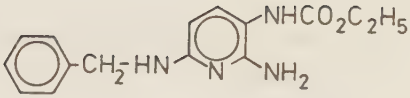
Neuere Entwicklungen von Pharmaka mit semicyclischer Amidinstruktur sind das antihyperlipidämisch wirkende 2-Amino-3,4-dihydropyridin-Derivat 6 (1983) /4/ und das Analgeticum Flupirtine 7 (1983) /5/.

---

*Formamidin zeigt im Tierversuch eine gute tumorhemmende Wirkung, kann jedoch wegen zu starker Nebenwirkungen klinisch nicht verwendet werden /2/.



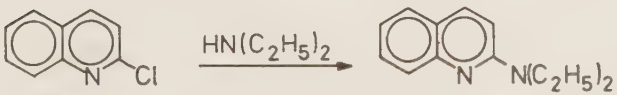
6



7

Zur Darstellung dieser 2-Aminopyridin- und -chinolin-Derivate benötigt man stets mehrere Syntheseschritte:

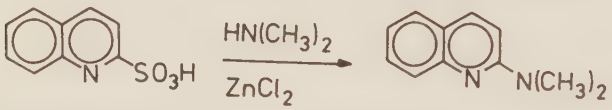
1. Man geht von einem Chinolin-Derivat aus und führt die Dialkylaminogruppe nachträglich ein.
Fourneau, Trefouel und Benoit /6/ beschrieben 193o die Herstellung von Dialkylaminochinolinen für therapeutische Versuche durch Einwirken sekundärer Amine auf 2-Chlorchinolin* im zugeschmolzenen Rohr in 3o % Ausbeute:



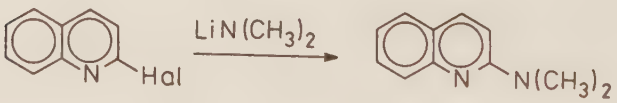
---

*Der Einfachheit halber wird Chinolin als eine Struktur abgebildet, in der die Kreise Elektronensextette bedeuten, die sich teilweise überlappen. Dies geschieht in Anlehnung an die von Morrison und Boyd verwendete Schreibweise (R.T.Morrison und R. N. Boyd, Lehrbuch der Organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim (1974), S. 1o48).

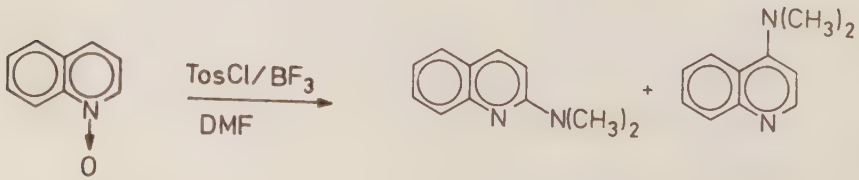
Zerweck und Kunze /7/ gingen 1935 in einer ähnlichen Reaktion von der Chinolin-2-sulfonsäure aus, die sie mit Dimethylamin in Gegenwart von Zinkchlorid umsetzten (keine Ausbeuten angegeben):



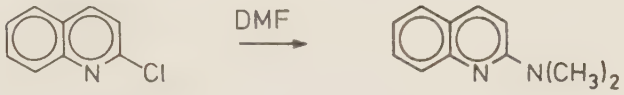
Die direkte Einführung der Dialkylaminogruppe in den unsubstituierten Chinolinring ist mit Lithiumdialkylamiden nach Tschitschibabin nicht möglich /8/. Die Umsetzung gelingt jedoch in 58 proz. Ausbeute, wenn man 2-halogensubstituierte Chinolin-Derivate verwendet /9/:



Tanida /1o/ beschrieb 1958 die Synthese von 2- und 4-Dimethylaminochinolin durch Reaktion von Chinolin-N-Oxid mit Bortrifluorid und p-Toluolsulfonsäurechlorid in siedendem Dimethylformamid (jeweils 29% Ausbeute):



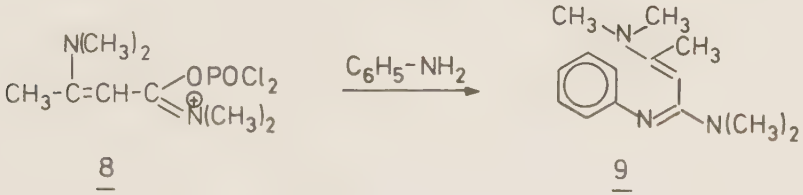
Der gleiche Autor verwendete Dimethylformamid, um Halogen in 2-Chlorchinolinen gegen die Dimethylaminogruppe auszutauschen /1o/ (56 % Ausbeute):



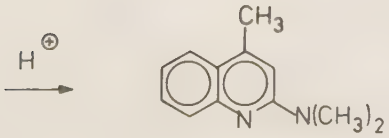
Heindel und Kennewell /11/ untersuchten 1969 nochmals diese Reaktion und erhielten Ausbeuten von 76 %.

2. Man geht von Anilin oder Anilin-Derivaten aus und cyclisiert zu Aminochinolinen.

1961 setzten Bredereck, Gompper et al. /12/ ß-Dimethylaminocrotonsäuredimethylamid als Phosphoroxychloridkomplex 8 mit Anilin zum Amidin 9 um und cyclisierten mit Schwefelsäure zum 2-Dimethylaminolepidin 1o (6o % Ausbeute):

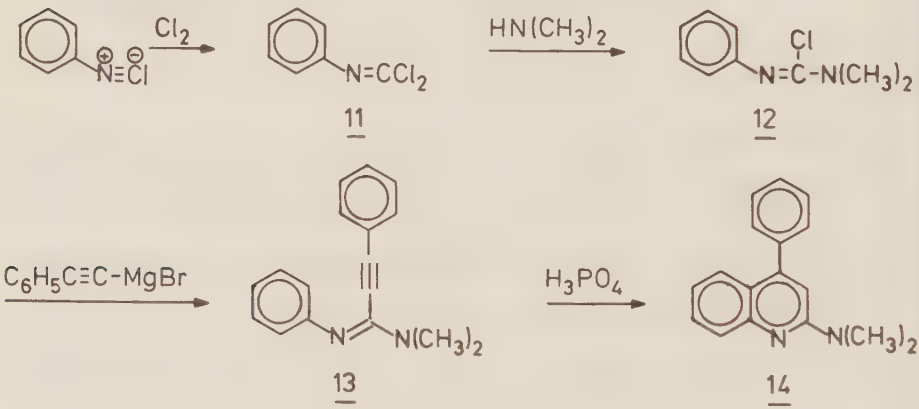


8 9

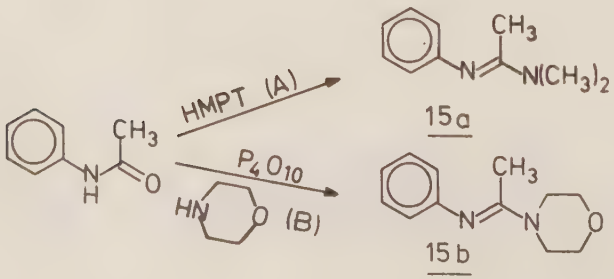


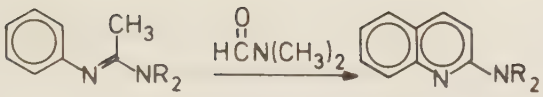
10

Ried und Weidemann /13/ überführten 1971 Phenylisocnitril durch Chlorierung in das Phenylisocyanid-dichlorid 11, das mit Dimethylamin zum Chlorformamidin 12 reagiert; dieses setzt sich mit Alkinyl-Grignardverbindungen zum Propinylamidin 13 um, das mit Phosphorsäure fast quantitativ zu 14 cyclisiert werden kann.

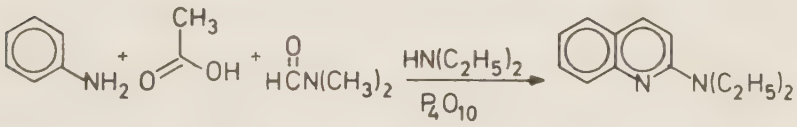


Bei neueren Arbeiten von Pedersen et al. /14/ wird von Acetanilid ausgegangen, das entweder mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (A) oder einer Amin/Phosphorpentoxid-Mischung (B) in das Amidin 15 umgewandelt wird. Die Einführung des letzten C_1-Bausteines erfolgte mit Dimethylformamid (Ausbeute 72 %):

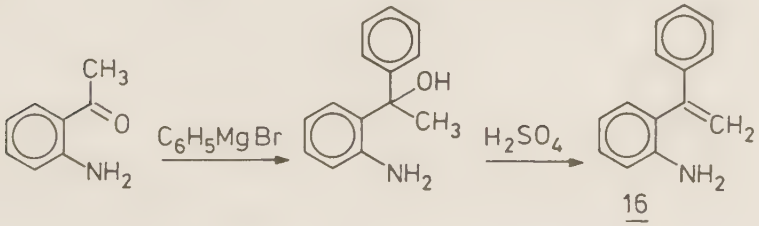


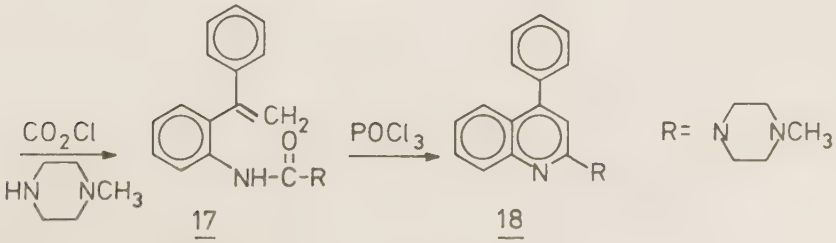


In einigen Fällen gelang auch die Bildung von 2-Dialkylamino-chinolinen in einer Eintopfreaktion aus Anilin, Eisessig, Diethylformamid und einer Amin/Phosphorpentoxid-Mischung /ibid./ (39 % Ausbeute):



1977 stellten Gast et al. /15/ aus 2-(ß-Styryl)-anilin 16 mit Phosgen und N-Methylpiperazin das Harnstoff-Derivat 17 her. 16 ist aus o-Aminoacetophenon durch Grignardreaktion mit Brombenzol und Dehydratisierung des Carbinols zugänglich.

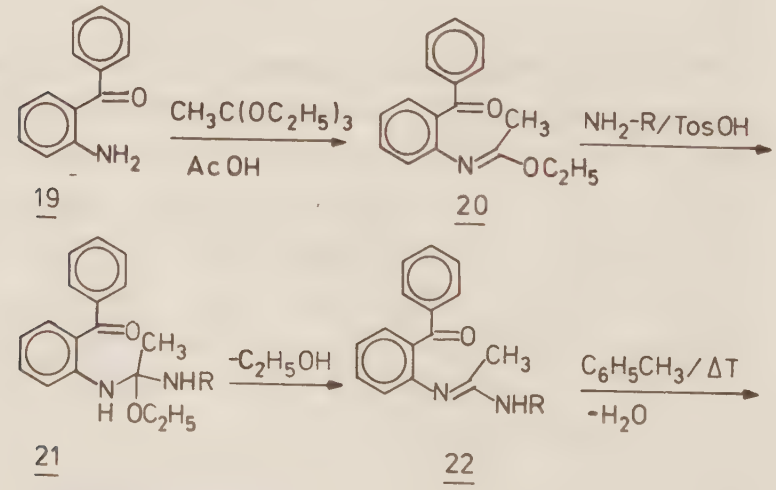




Anschließend wurde der Ring mit Phosphoroxychlorid zum 2-Dialkylamino-4-phenylchinolin 18 geschlossen (16 ⟶ 17: 48 %, 17 ⟶ 18: 64 % Ausbeute).

1978 berichteten Hara et al. /16/ von einer neuen 2-Alkylaminochinolinsynthese aus 2-(1-Ethoxyethylidenamino)-benzophenon 2o und Amin.

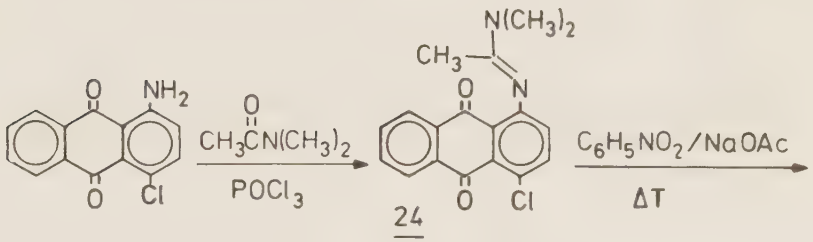
Der Imidoester 2o, aus o-Aminobenzophenon 19 durch Einwirken von Ethylorthoacetat und Eisessig darstellbar, addiert säurekatalysiert Aminoacetaldehyddiethylacetal zum Aminalester 21. Aus 21 läßt sich dann Alkohol abspalten unter Bildung des Amidins 22, das darauf unter Wasseraustritt in siedendem Toluol zum 2-substituierten 4-Phenylchinolin 23 cyclisiert wird (2o ⟶ 23: 76 % Ausbeute):



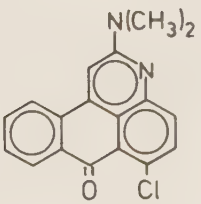
19 20 21 22 23

Bredereck und Gompper /12/ schließlich veröffentlichten 1961 als Beispiel einer neuen Amidinsynthese mit anschließendem Ringschluß, die Umsetzung von 1-Amino-4-anthrachinon mit N,N-Dimethylacetamid und Phosphoroxychlorid zum Acetamidin-Derivat 24 in 85 proz. Ausbeute.

Der Ringschluß zum Naphthochinolin 25 gelang durch Rückfluß-erhitzen in Nitrobenzol in Gegenwart von wasserfreiem Natrium-acetat (24 ⟶ 25: 76 % Ausbeute):



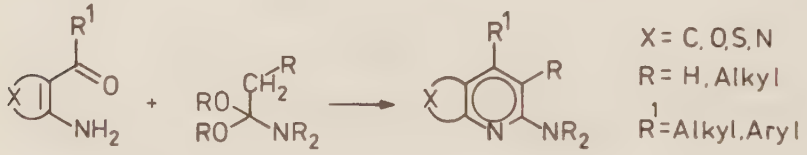
24



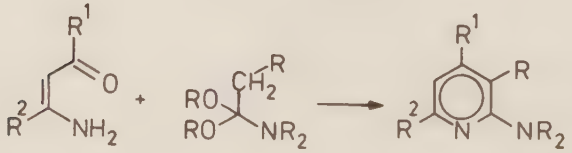
25

2. Problemstellung

Eiden und Dürr beschrieben 1979 die Eintopfsynthese von 2-Dimethylamino-4-phenylchinolin durch Erhitzen von 2-Aminobenzophenon mit Dimethylaminoacetamidacetal /17/.
Meine Aufgabe war es, dieses Verfahren bei der Synthese heterocyclisch anellierter 2-aminsubstituierter Pyridine oder Chinoline einzusetzen mit dem Ziel, zentralwirksame Arzneistoffe zu gewinnen.



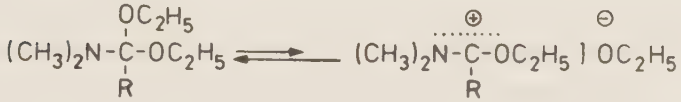
Außerdem sollte untersucht werden, ob sich das Verfahren auch zur Synthese nicht anellierter 2-Aminopyridin-Derivate durch Umsetzen von Amidacetalen mit Enaminoketonen eignet.



3. Reaktion des Acetamidacetals mit Aminoketonen

Säureamidacetale verhalten sich ähnlich wie Orthocarbonsäureester. Sie sind jedoch wesentlich reaktiver bei Umsetzungen mit Nucleophilen.

So reagiert z.B. Acetamidacetal mit Cyanessigester spontan unter Erwärmung, Orthoacetat dagegen läßt sich erst durch Erhitzen mit Acetanhydrid als Kondensationsmittel* umsetzen /18/. Man nimmt an, daß die gesteigerte Reaktivität der Amidacetale auf eine geringfügige Ionisation unter Bildung des für nucleophile Angriffe geeigneten Dimethylamino-ethoxy-carbenium-ethylats 26 zurückzuführen ist:



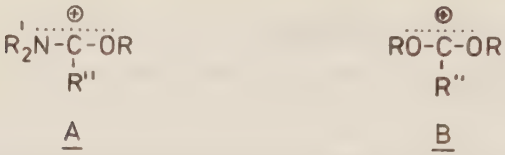
26

Für eine Ionisation spricht, daß in verdünnten Lösungen von Amidacetalen in Nitrobenzol eine schwache Leitfähigkeit zu messen ist /ibid/. Weiterhin erklärt man sich die Isolierung von größeren Anteilen an Mesityloxid bei der Umsetzung von Formamidacetal mit Aceton durch den Einfluß von Alkoxidionen, die eine Art Claisenkondensation katalysieren /19/. Die Ablösung eines solchen Ions aus Amidacetal führt zu einem ambivalenten Kation A, das im Vergleich zu einem aus Orthoacetat entstehen-

---

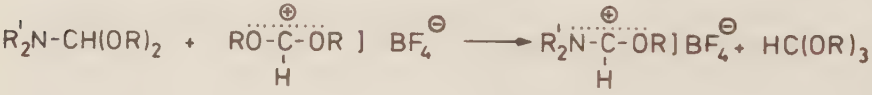
*es entsteht der leichter ionisierbare Acetoxy-carbonsäuredialkylester /18/.

den Kation B besser mesomeriestabilisiert ist:

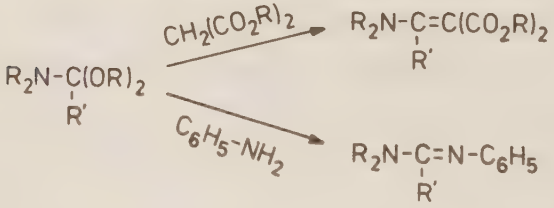


A B

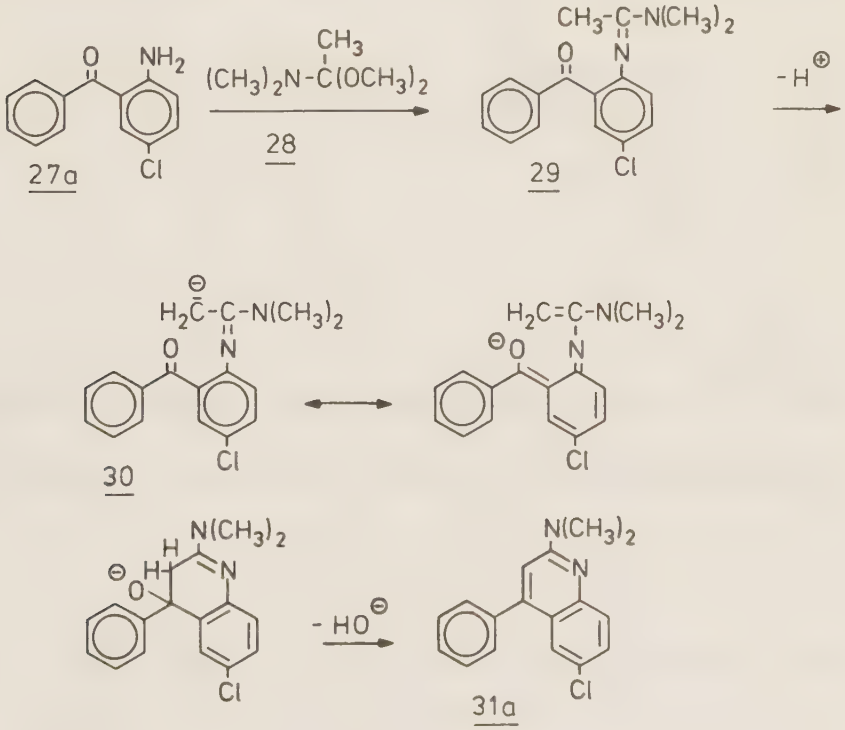
So reagiert z.B. Formamidacetal mit Diethoxycarbeniumfluoroborat zu Orthoester und Dimethylamino-ethoxy-carbeniumfluoroborat, also dem Salz des energieärmeren Kations /2o/:



Amidacetale sind schwache Basen, sie reagieren leicht und ohne Mitwirkung eines Katalysators mit Nucleophilen. Mit CH-aciden Verbindungen z.B. bilden Amidacetale - wie gesagt - Aminomethylen-Derivate, mit primären aromatischen Aminen entstehen Amidine /ibid/.



Ich erhielt bei der Umsetzung des Aminobenzophenons 27a mit dem Amidacetal 28 in siedendem Alkohol das Aminochinolin 31a. Als Vorstufe dazu ist das hier nicht isolierte Amidin 29 zu formulieren. Amidine als Zwischenprodukte lassen sich aber - wie ich noch zeigen werde - bei Reaktionen mit heterocyclisch substituierten Aminoketonen und bei der Verwendung von Amidacetalen mit sperrigen Aminsubstituenten fassen. Die anschliessende Aldoladdition der CH_3-Gruppe ist wegen der Stabilisierung des Carbanions 3o möglich.



Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 31a in $CDCl_3$ fällt das Signal der Dimethylaminogruppe bei 3.23 ppm auf; charakteristisch ist außerdem das von den übrigen Signalen im aromatischen Bereich abgesetzte Singulett des Protons in Position 3 bei 6.87 ppm. Bei Aufnahme des Spektrums in CF_3CO_2D (Abb. 1) verschieben sich die Singuletts paramagnetisch nach 3.5 ppm (NMe_2) bzw. 7.2 ppm (H-3).

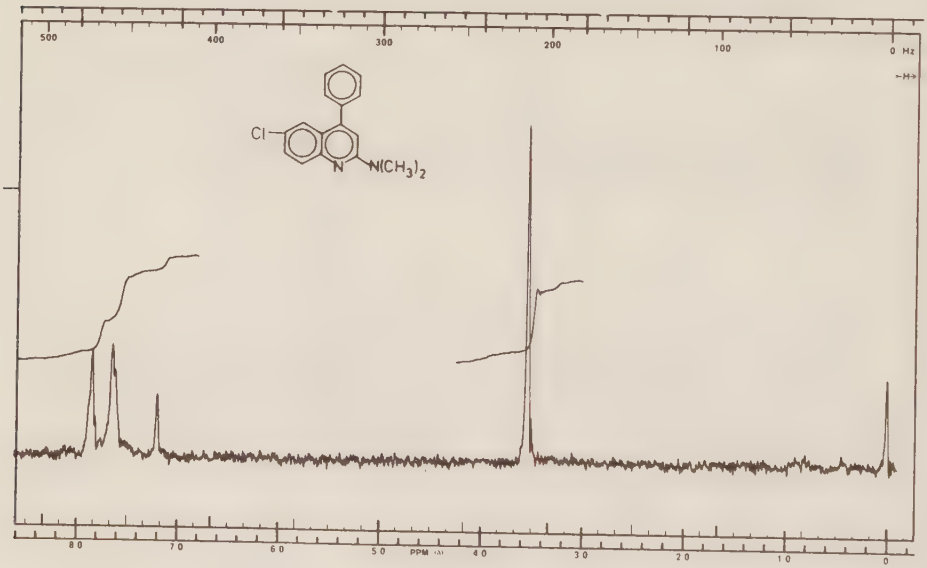
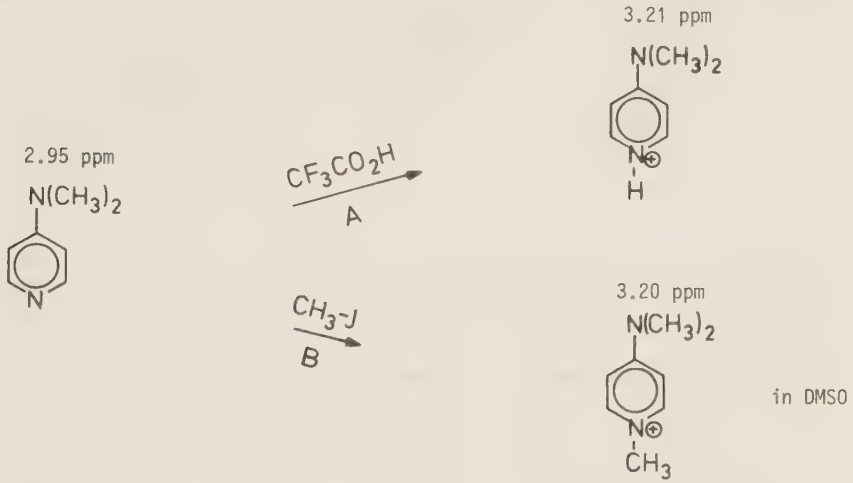


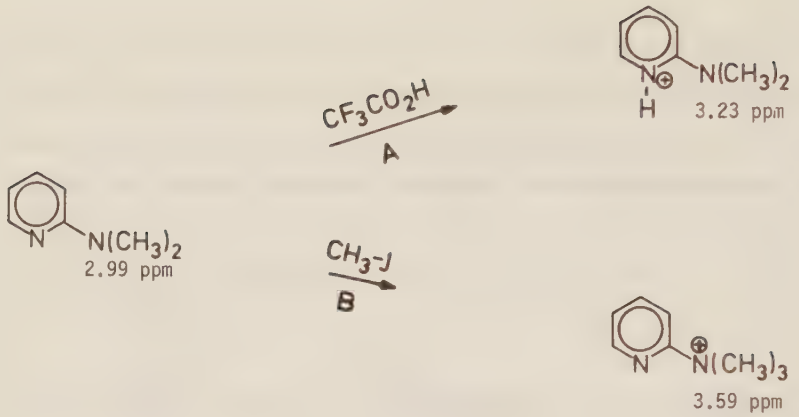
Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 31a in CF_3COOD

Die Tieffeldverschiebung des NMe_2-Signals von o.27 ppm spricht für eine Protonierung des Pyridinstickstoffs. Belegt wird dies von Taddei u.a. /21/, die 2-, 3- und 4-Dimethylaminopyridine in protonierter und methylierter Form NMR-spektroskopisch un-

tersuchten. Sie fanden, daß die Verschiebungen des NMe_2-Signals im Spektrum von 4-Dimethylaminopyridin nach Protonierung (A) bzw. Methylierung (B) am Ringstickstoff praktisch gleich sind. Die Tieffeldverschiebung gegenüber der Base beträgt ca. o.26 ppm.



Ein ähnliches Ergebnis liefert 2-Dimethylaminopyridin in CF_3CO_2H (A). Die Absorptionsdifferenz zwischen der NMe_2-Gruppe der Ausgangsverbindung und der des Pyridiniumkations beträgt o.24 ppm. Nach Umsetzung mit CH-J (B) erhielten die Autoren jedoch die Trimethylammoniumverbindung; die Tieffeldverschiebung gegenüber der Base vergrößert sich nun auf o.6 ppm.



Beim Vergleich der UV-Spektren (Abb. 2) der gelben Verbindung 27a und der schwach gelben Substanz 31a in Methanol beobachtet man eine hypsochrome Verschiebung der längstwelligen Maxima von 389 nm (27a) auf 368 nm (31a; Differenz 21 nm). Ein ähnlicher Trend zeigt sich beim Vergleich der Spektren von o-Aminobenzaldehyd und 2-Aminochinolin. Hier findet man eine Verschiebung zu tieferen Wellenlängen von 371 nm zu 352 nm (Differenz 19 nm).

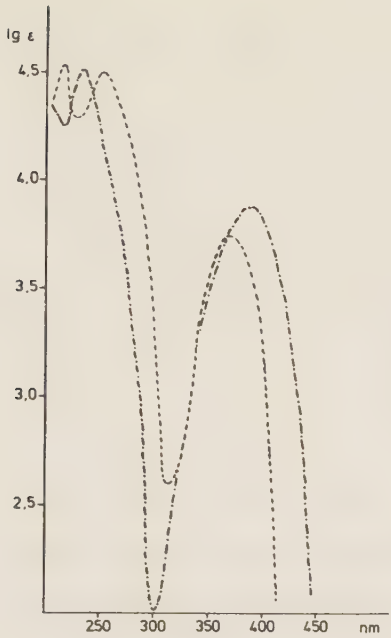


Abb. 2: UV-Spektren von 27a und 31a in Methanol

Im IR-Spektrum von 31a fehlen die N-H und C=O-Schwingungen der Ausgangssubstanz; neu erscheint die C=N-Bande bei 1600 cm^{-1}. Das Massenspektrum von 31a zeigt eine Abspaltung von 29 Masseneinheiten aus dem Molekülion M^+ 282, die für 2-Dimethylaminochinoline charakteristisch ist, und durch einen metastabilen Peak bei m/e 227 bewiesen wird (Abb. 3).

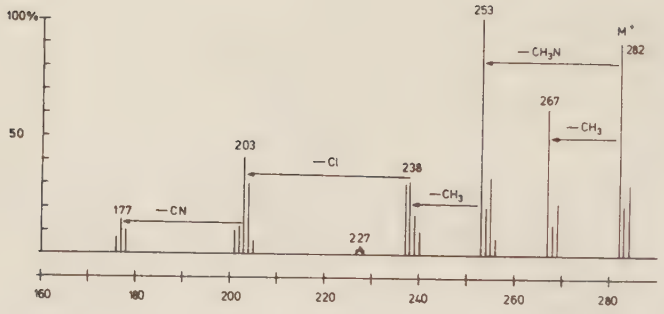
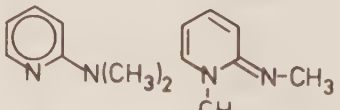


Abb. 3: Massenspektrum von 31a

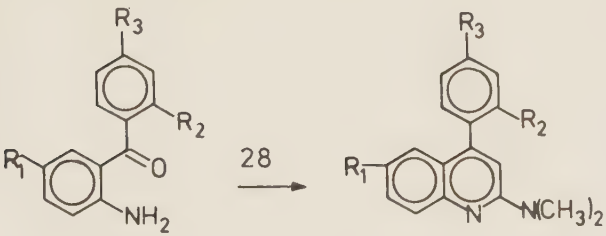
Eine solche Abspaltung ist bereits von C. Whittle /22/ in Untersuchungen an 2-Dimethylaminopyridinen beschrieben worden. Der Autor nimmt an, daß der M^+-29 Peak durch Eliminierung eines Neutralfragments CH_3N: entstanden ist. Das Nitren tritt aus dem Dimethylaminosubstituenten unter gleichzeitiger Wanderung einer Methylgruppe an den Ringstickstoff aus. Als Beweis führte Whittle die nahezu identischen Massenspektren der Pyridin-Derivate 32 und 33 an.



32 33

Ich setzte nun verschieden substituierte o-Aminobenzophenone 27a-27d mit dem Amidacetal 28 um. Die dabei entstandenen 2-Dimethylamino-4-phenylchinoline sollten im Tierversuch auf zen-

trale Wirkungen getestet werden.



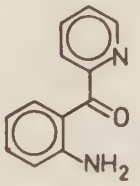
27a-e 31a-d

a: R_1=Cl;R_2,R_3=H
b: R_1,R_2=H;R_3=Cl
c: R_1,R_2=Cl;R_3=H
d: R_1,R_2=H;R_3=CH_3
e: R_1,R_2,R_3=H

Bei den Reaktionen von 27a-27d mit reinem Acetamidacetal in absolutem Ethanol fielen die Aminochinoline 31a-31d in Ausbeuten zwischen 72 % und 83 % an. Vorteilhaft war auch, daß bei dieser Methode die Reaktionsprodukte beim langsamen Abkühlen in reiner Form auskristallisierten (Allg. Vorschrift B, Experimenteller Teil).

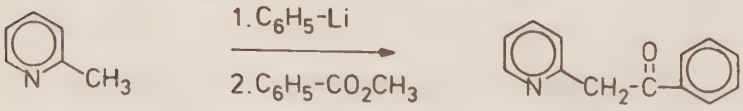
Durch Verwendung des Amidacetals in der alkoholathaltigen Lösung, die nach der Reaktion des Acetamid-Dimethylsulfat-Addukts mit Natriumalkoholat anfällt, ließ sich das Verfahren noch vereinfachen, wobei sich die Ausbeuten sogar noch geringfügig erhöhten. Allerdings wurde die Kristallisation des Endproduktes durch Reste von Acetamid und Natriummethosulfat behindert; hier hat sich eine säulenchromatographische Reinigung bewährt (Allg. Vorschrift A).

Für die Synthese eines heterocyclisch substituierten Aminochinolins wählte ich 2-(o-Aminobenzoyl)-pyridin 38 als Ausgangssubstanz.

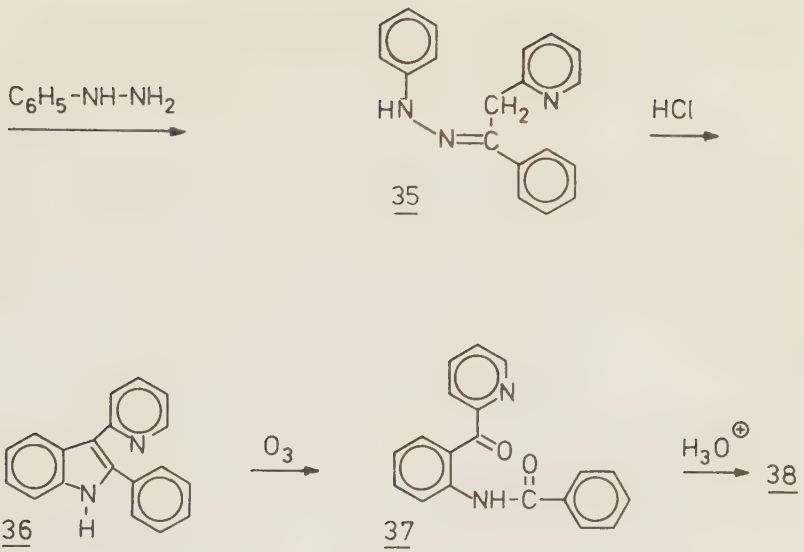


38

Da 38 auf dem üblichen Weg der Darstellung von o-Aminobenzophenonen (Friedel-Crafts-Acylierung) nicht zugänglich ist, stellte ich es in einer Mehrstufensynthese her, die, im Wesentlichen beschrieben, z.T. von mir modifiziert wurde. Aus α-Picolin, Benzoesäuremethylester und Phenyllithium erhielt ich 2-Phenacylpyridin 34 /23a/. Dieses überführte ich in einer Fischersynthese mit Phenylhydrazin über 35 in das 2-Phenyl-3-(2-pyridyl)indol 36 /23b/, das mit Ozon behandelt wurde; das so gewonnene 2-(o-Benzamidobenzoyl)-pyridin 37 lieferte nach Hydrolyse 38.



34



Die Reaktion von 38 mit 28 ergab das 4-(2-Pyridyl)-substituierte Aminochinolin 39 in 85 % Ausbeute.

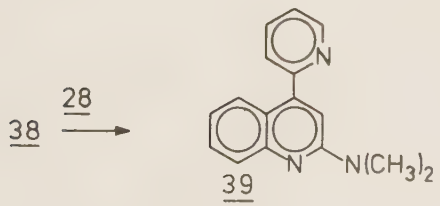
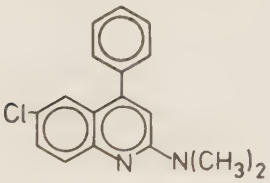


Tabelle 1: ^{1}H-NMR-spektroskopische Daten von 31a-31d, 39, δ-Werte (ppm) in $CDCl_3$ (CF_3CO_2D)

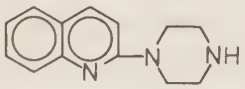
	CH_3	NMe_2	H-3	aromat. H
31a	- -	3.23 (3.5o)	6.87 (7.2o)	7.38-7.85 (7.37-7.93)
31b	- -	3.27 (3.57)	6.83 (7.2o)	7.o7-7.97 (7.43-8.o3)
31c	- -	3.27 (3.6o)	6.87 (7.23)	7.25-7.87 (7.33-7.97)
31d	2.47 (2.57)	3.27 (3.6o)	6.87 (7.17)	7.1o-7.93 (7.5o-8.13)
39	- -	3.3o (3.67)	7.o3 -	7.12-8.83 (7.7o-9.2o)

4. Reaktionen des Acetamidacetals 28 mit sekundären Aminen und dem Aminoketon 27a

Das von Carney 197o aus einem 2-Chlorchinolin synthetisierte 31a ist antiinflammatorisch und diuretisch wirksam /24a/. Quipazin^{O} 4o, das piperazinsubstituiert ist, ist ein 5-Hydroxytryptamin-Antagonist und wird bei der Parkinsonschen Krankheit angewandt /25/.

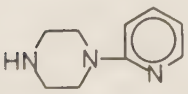


31a

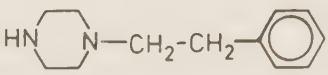


40

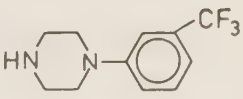
Es lag deshalb nahe, das 6-Chlor-4-phenylchinolinsystem in 2-Stellung mit verschiedenen Piperazin-Derivaten zu substituieren. Dabei schienen mir die Piperazine 41a, 41b und 41c geeignete Substituenten zu sein, da sie in Substanzen mit ZNS-Wirkung vorkommen:



41a



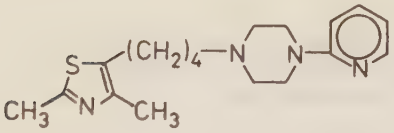
41b



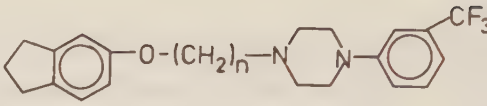
41c

Zum Beispiel wirkt das 1-(Thiazolylbutyl)-4-(2-pyridyl)piperazin 42 narkoseverlängernd und sedierend /26/ und die (Trifluormethylphenyl)piperazingruppe trifft man in (ω -Piperazinylalkoxy)-

indan-Derivaten vom Typ 43 an, bei denen man anxiolytische Eigenschaften gefunden hat /27/.



42

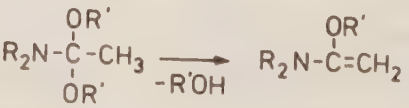


43 n=3,4

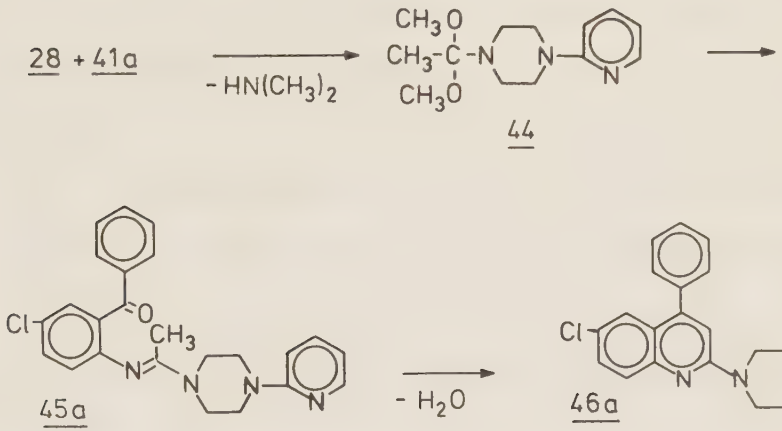
Das Verfahren zur Einführung der gewünschten Reste möchte ich nun am Beispiel der Umsetzung von 41a beschreiben:
Ich erhitzte das sekundäre Amin 41a im 1.5-fachen Überschuß mit dem Amidacetal 28 nach langsamem Anheizen fünf Stunden. Dabei reagierte 28 unter Austausch der Dimethylaminogruppe. Auf die Reindarstellung des Reaktionsprodukts 44 verzichtete ich, da bekannt ist, daß sich Acetamidacetale auch im Hochvakuum nicht ohne Abspaltung von Alkohol destillieren lassen /18/*. Zur Reaktionslösung gab ich die Hälfte der berechneten Menge des Aminoketons 27a, erhitzte dann 24 Stunden auf 150° und destillierte den während der Reaktion gebildeten Alkohol ab. Nach der angegebenen Zeit versetzte ich mit Methanol und kühlte, wobei langsam Kristallisation erfolgte. Auf dem Dünnschichtchromatogramm waren zwei Substanzen nachzuweisen, deren Trennung mir durch fraktionierte Kristallisation gelang.

---

*Es entstehen u.a. Gemische aus Amidacetalen und Keten-O-N-Acetalen:



Tatsächlich war das 6-Chlor-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]-4-phenylchinolin 46a entstanden; die zweite Substanz war die Vorstufe dazu, das Amidin 45a:



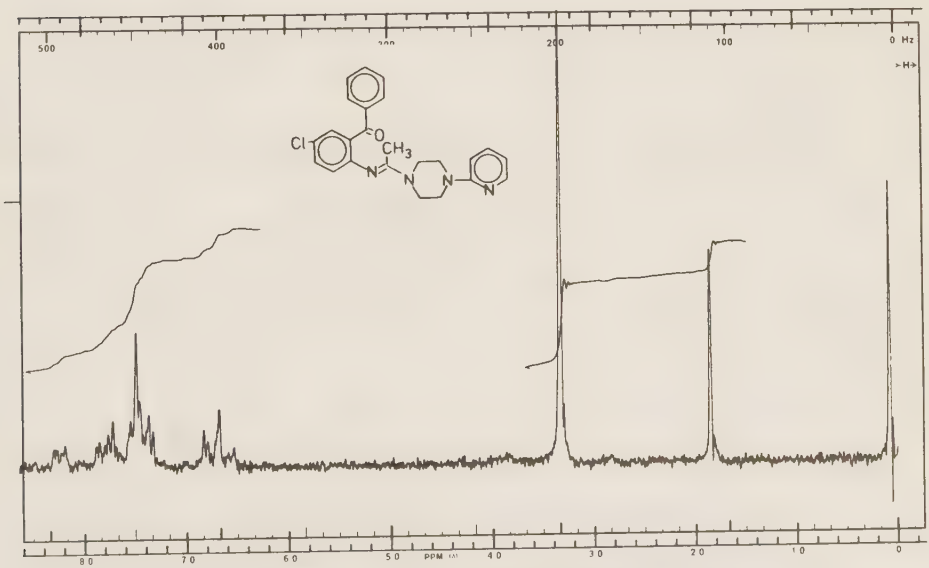


Abb. 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 45a in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Amidins 45a (Abb. 4), ist ein Singulett für die CH_3-Gruppe bei 1.8 ppm festzustellen. Die acht Piperazinprotonen treten überraschenderweise als Singulett bei 3.27 ppm auf. Im Aromatenbereich des Spektrums erscheint ein Multiplett bei 6.47-6.8 ppm, das den zwei metaständigen Pyridinprotonen zuzuordnen ist, ein aufgespaltenes Dublett bei 8.2 ppm gehört zum α-Pyridinproton. Das Multiplett von 7.29-7.83 ppm (9H) repräsentiert die übrigen aromatischen Protonen.
Im Spektrum des Aminochinolins 46a (Abb. 5) fehlt das Methylsignal von 45a im aliphatischen Bereich. Das AA'BB'-System der Piperazinprotonen gibt hier ein Multiplett von 3.6-4.1 ppm. Einen Hinweis auf die Cyclisierung liefert das Singulett bei 6.97 ppm, das charakteristisch für das Chinolinproton in 3-Stellung ist. Die Signale der Pyridinprotonen und die der übrigen Protonen gleichen denen des in Abb. 4 wiedergegebenen Spektrums.

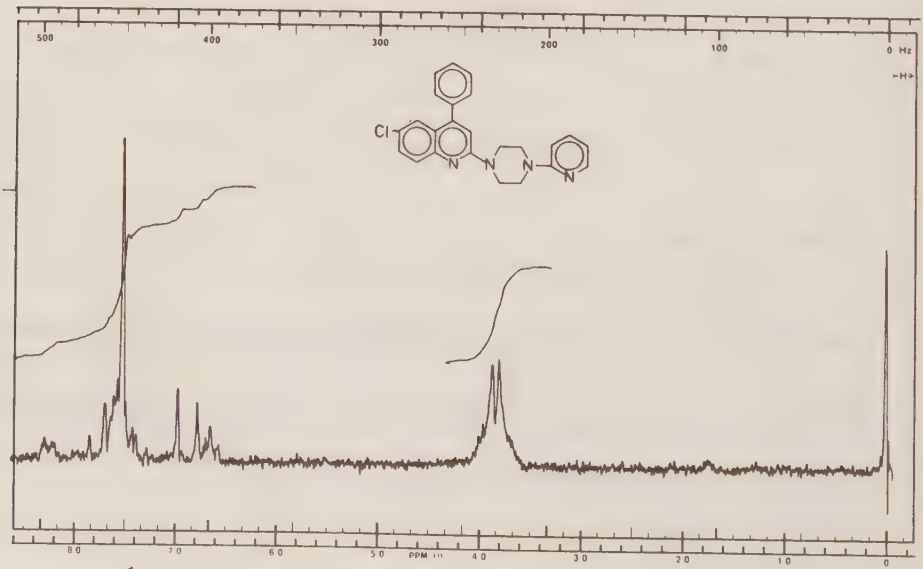
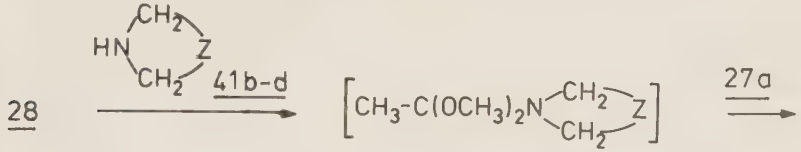
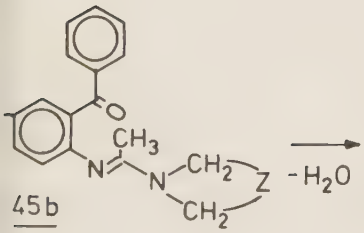


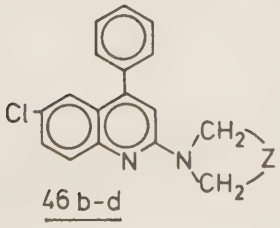
Abb. 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 46a in $CDCl_3$

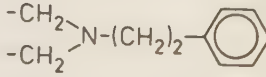
Im IR-Spektrum des Amidins kann man eine starke C=O-Bande bei 1650 cm^{-1} beobachten, die im Spektrum des Aminochinolins fehlt. Die Massenspektren der beiden Verbindungen enthalten die Molekülionenpeaks m/e 400 bzw. m/e 418 und entsprechen den berechneten Molmassen.

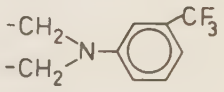
Nach dem oben beschriebenen Verfahren erhitzte ich nun 28 mit den Piperazin-Derivaten 41b und 41c sowie mit Tetrahydroisochinolin 41d und setzte in einer Eintopf-Reaktion mit 27a zu den Aminochinolinen 46b-46d um:

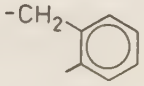






b Z= 

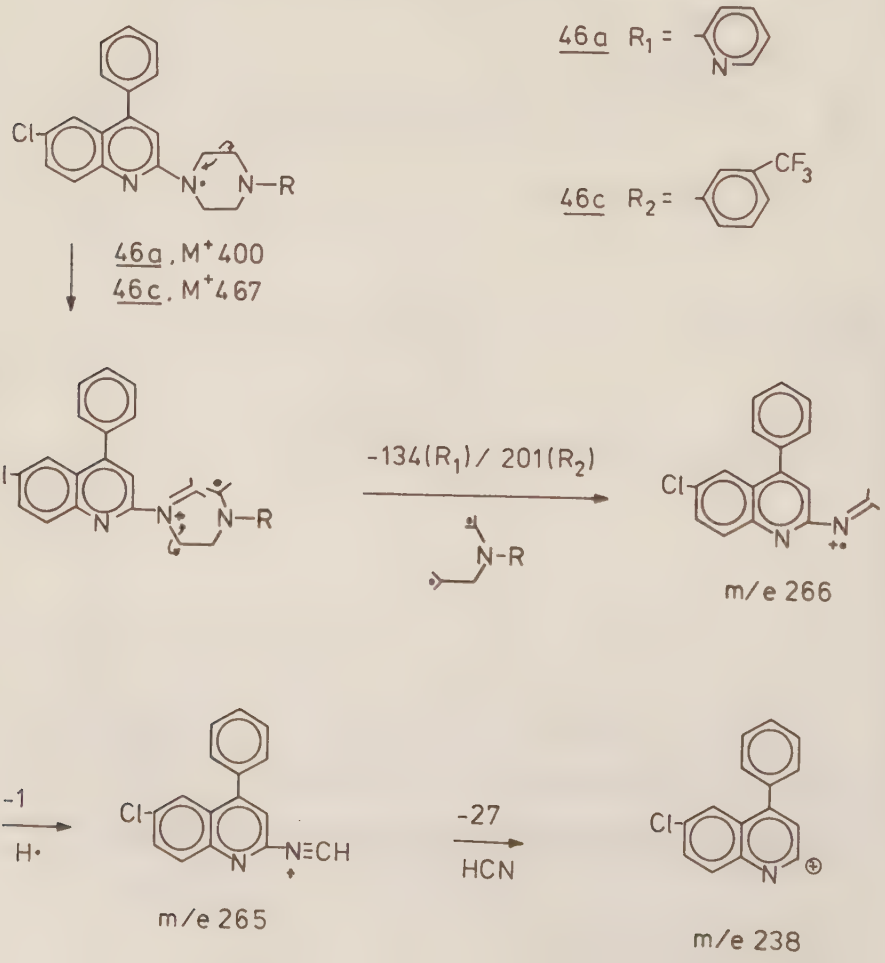
c Z= 

d Z= 

Bei der Umsetzung mit 41b ließ sich noch ein Amidin 45b isolieren, die übrigen Zwischenstufen waren dünnschichtchromatographisch als typische gelbe Flecken nachweisbar, kristallisierten jedoch unter den angegebenen Bedingungen nicht aus. Die ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen 46b-46d zeigen alle das charakteristische

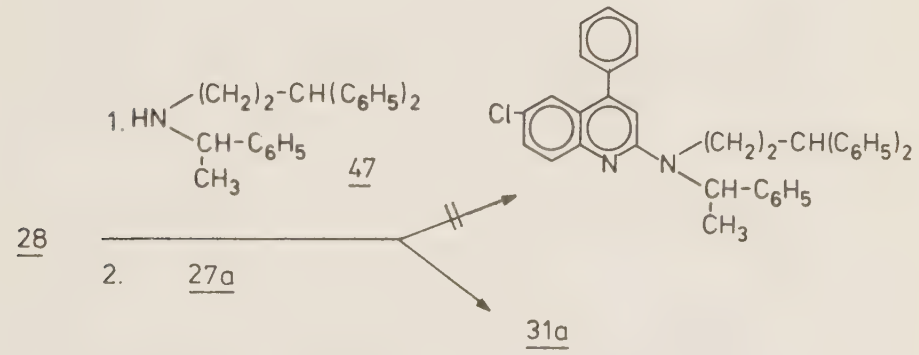
Singulett des metaständigen Chinolinprotons. Das Amidin 45b liefert dieses Signal nicht; das Singulett der Methylgruppe ist bei 1.73 ppm erkennbar. Im IR-Spektrum der Chinoline und der Amidine ist eine ausgeprägte C=N-Bande bei 1590 cm^{-1} zu sehen, bei 45b zusätzlich eine Carbonylabsorption bei 1650 cm^{-1}. Im Massenspektrum der aromatisch substituierten Piperazinylchinoline 46a und 46c findet man gleiche Bruchstücke, die auf ein ähnliches Fragmentierungsverhalten hinweisen:

Massenspektren von 46a und 46c; Zerfallsschema



Die Chinolinausbeuten bei diesen Eintopf-Reaktionen lagen zwischen 44 % und 53 %, die der Amidine zwischen 1o % und 14 %. Das Verhältnis von Amidin zu Chinolin ist von der Reaktionszeit abhängig; verkürzt man diese, überwiegt, wie erwartet, die Amidinausbeute. 45b läßt sich in Gegenwart von Basen in 46b überführen (vgl. Kapitel 7).

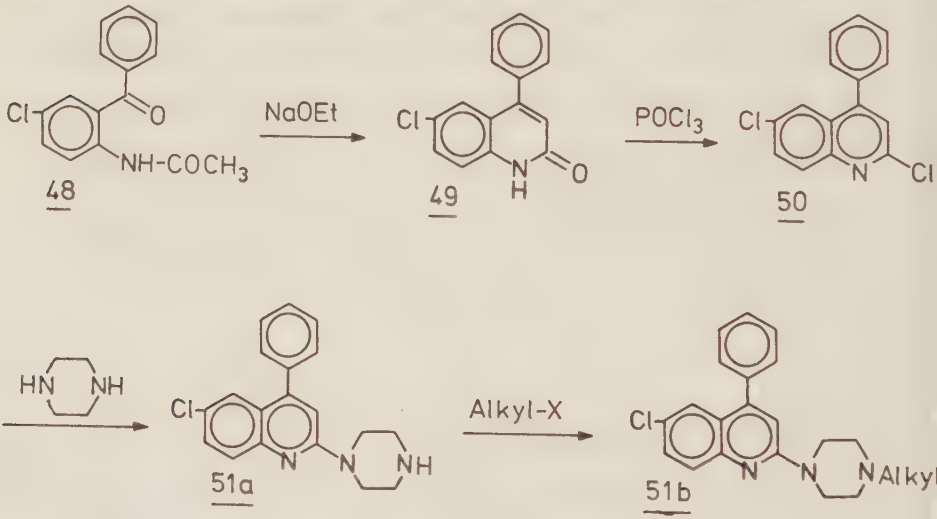
Bei dem beschriebenen Verfahren müssen die sekundären Amine eine ausreichende Nucleophilie und einen genügend hohen Siedepunkt aufweisen. Sekundäre Amine mit voluminösen Substituenten reagieren nicht. Das stimmt mit den Erfahrungen anderer Untersucher überein, die fanden, daß Formamidacetal mit Diisopropylamin nicht reagiert /18/. Mein Versuch,mit Fendilin® 47 - einem Calciumantagonisten - umzusetzen scheiterte ebenfalls; ich erhielt nach der Eintopf-Reaktion mit dem Aminoketon 27a und dem Amidacetal 28a das Dimethylaminochinolin 31a; ein Aminaustausch hat somit nicht stattgefunden.



Abschließende Bemerkung

Während meiner Untersuchungen (198o) erschien eine japanische Veröffentlichung /24b/, in der über Synthesen von 2-Piperazinyl-4-phenylchinolinen und pharmakologische Versuche mit diesen Substanzen berichtet wird:

Ausgehend von 48 wurde das Carbostryryl 49 hergestellt, das nach Halogenierung zu 5o mit Piperazin umgesetzt wurde, wobei 51a entstand; anschließend erfolgte eine Alkylierung zu 51b*.



Die Gesamtausbeuten bei diesen Verfahren liegen zwischen 35 % und 47 % (bezogen auf 48).

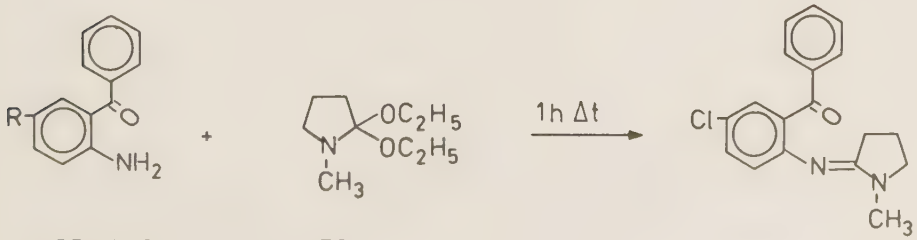
---

*Die Alkylpiperazinylchinoline 51b waren hinsichtlich ihrer reserpinantagonisierenden Wirkung dem Antidepressivum Imipramin® vergleichbar.

5. Reaktionen des N-Methylpyrrolidon-(2)-diethylacetals mit Aminoketonen

Nachdem sich herausgestellt hatte, daß die Methylgruppe in Acetamidacetalen bzw. den daraus gebildeten Amidinen für Kondensationsreaktionen mit Carbonylgruppen genügend aktiviert ist, versuchte ich, die Cyclisierungsreaktionen auf ein cyclisches Amidacetal auszuweiten. Das von Meerwein /28/ erstmals beschriebene Pyrrolidonacetal 52 schien aus mehreren Gründen dazu geeignet: Die Synthese nach der von Bredereck /29/ entwickelten Methode aus N-Methylpyrrolidon-(2), Dimethylsulfat und Natriumalkoholat ist einfach und billig; man kann die Substanz durch Destillation reinigen und das Reagenz ist ausreichend stabil (es war unter Stickstoff 1 Monat bei +4°C ohne nennenswerte Zersetzung lagerfähig.

Die Umsetzung führte ich in der beschriebenen Weise (vgl. Kap. 3) mit den o-Aminobenzophenonen 27a und 27e und frisch destilliertem 52 durch. Mit 27a erhielt ich nach einstündiger Reaktionszeit ein gelbes Öl, das nach säulenchromatographischer Reinigung kristallisierte. Den Spektren und den Elementaranalysen zufolge war das Amidin 53a entstanden.



27a R=Cl
e R=H

52

53a R=Cl

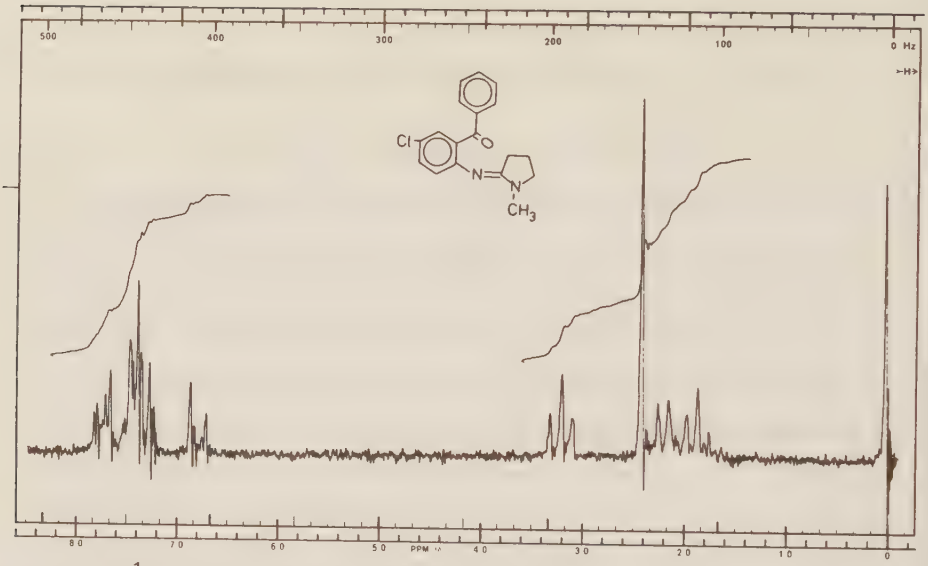
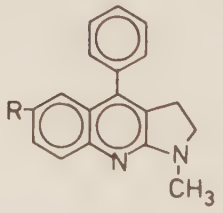


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von 53a in $CDCl_3$

Mit 27a sowie 27e schieden sich nach Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden beim Abkühlen der Reaktionslösung die 1H-2,3-Dihydropyrrolo[2,3-b]chinoline 54a bzw. 54b ab.



54 a R=Cl

b R=H

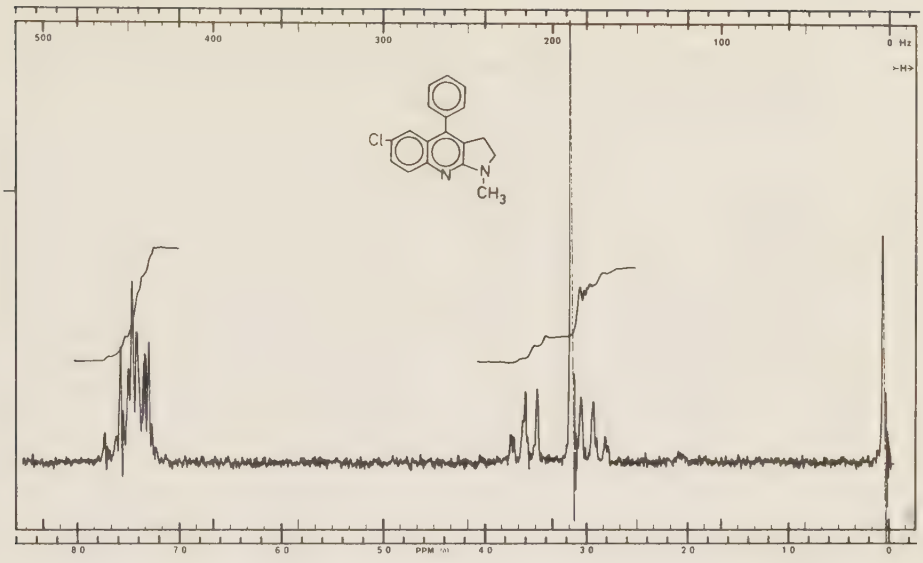


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von 54a in $CDCl_3$

Beim Vergleich der ^{1}H-NMR Spektren von 53a und 54a fällt auf, daß die Signale der aliphatischen Protonen bei 54a paramagnetisch verschoben sind: das Signal der N-Methylgruppe um o.73 ppm (von 2.4 nach 3.13 ppm) und das der zum Stickstoff α-ständigen Methylenprotonen um o.4 ppm (von 3.2 nach 3.6 ppm). Die Intensitäten der aliphatischen Protonen von 53a und 54a verhalten sich wie 9:7. Das IR-Spektrum von 53a zeigt bei 164o cm^{-1} eine C=O-Bande, die bei 54a fehlt.

In den Massenspektren beider Verbindungen sind die errechneten Molmassen von m/e 294 bzw. m/e 312 zu finden. Aus dem Molekülion des Amidins wird ein Bruchstück von 28 Masseneinheiten abgespalten, das entweder als CO- oder als C_2H_4-Fragment zu deuten ist. Bei m/e 1o5 wird das Benzoylkation registriert. 54a läßt

unter Elektronenbeschuß eine CH_3- und C_2H_4-Abspaltung (Massendifferenz 15 bzw. 28 aus M^+) erkennen.

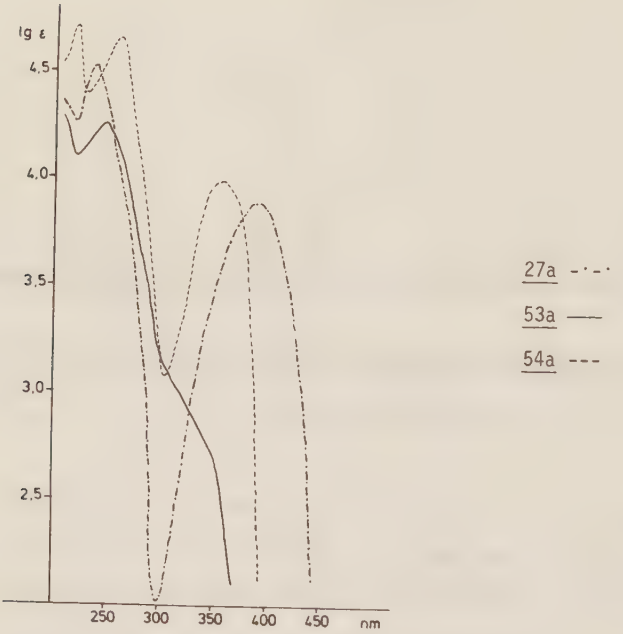
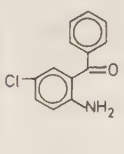
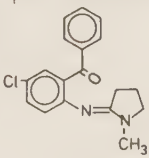
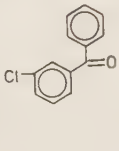
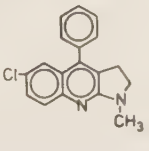
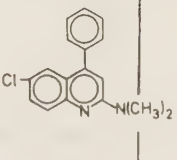


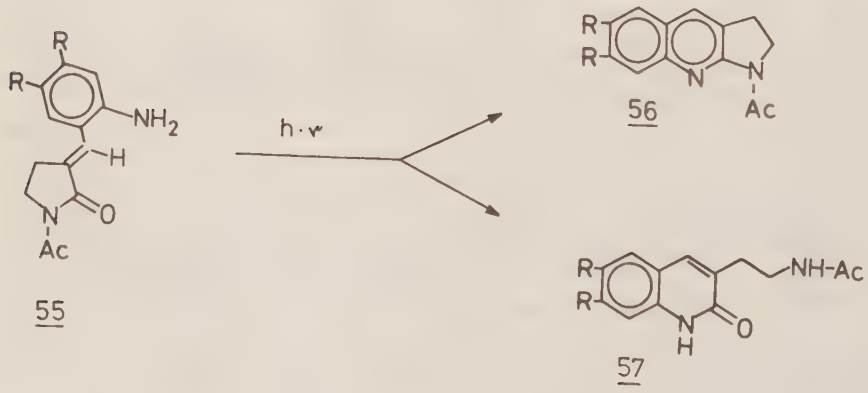
Abb. 8: UV-Spektren von 27a, 53a, 54a in Methanol

Wie der Vergleich der UV-Spektren zeigt, verschwindet bei Blokkierung des Chromophors von 27a durch Amidinbildung das Maximum bei 389 nm. Das Hauptmaximum ist nun bei 248 nm (log ε 4.11) zu finden und gleicht damit dem des 3-Chlorsubstituierten Benzophenons mit 251 nm (4.22). Das UV-Spektrum von 54a ähnelt dem der Dimethylaminoverbindung 31a.

Tabelle 2: Spektroskopische Daten von 53a und 54a

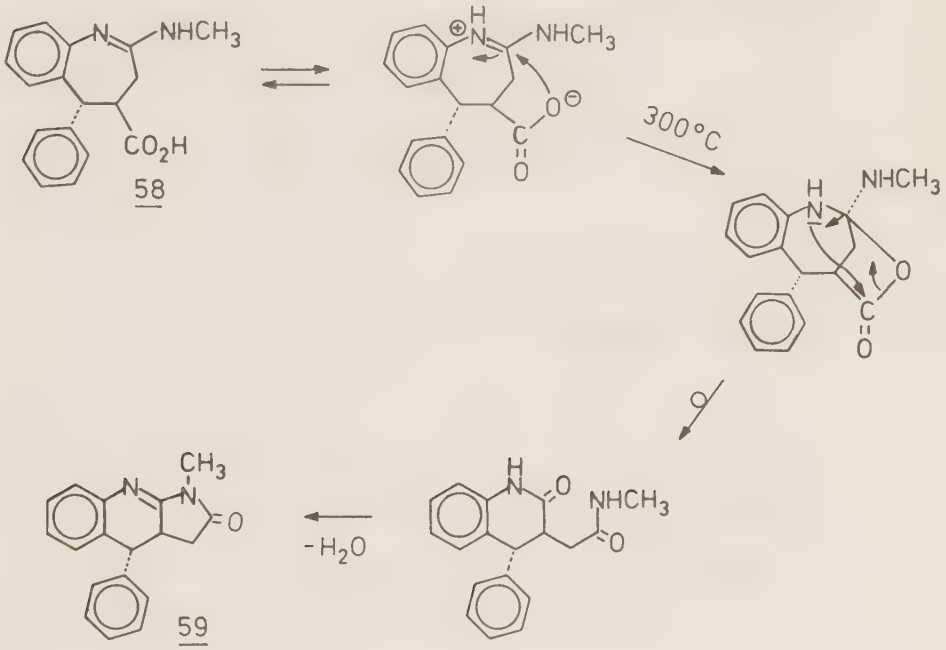
		53a	54a	Δ
^{1}H-NMR	N-CH_3	2.4 (s,3H)	3.13 (s,3H)	o.73
	α-CH_2	3.2 (t,J=7Hz)	3.6 (t,J=7Hz)	o.4
	ß-CH_2	1.67 bis	2.9 (z,J_2=7Hz)	-
	γ-CH_2	2.32 (m,8H)	-	-
	arom.H	6.77-7.93(m,8H)	7.33-7.8(m,8H)	-
IR	C=O	164o cm^{-1}	-	
	C=N	16oo cm^{-1}	16oo cm^{-1}	
MS	M^+	312	294	
	Abspaltung	M^+-2o7=1o5	M^+-15=279	
		M^+-28=284	M^+-28=266	
UV (MeOH)	 27a	 53a	  54a	 31a
	237 (4.27)	248 (4.11)	251 (4.22)	22o (4.57)	221 (4.51)
	389 (3.6o)	35o(Schult.)		259 (4.52)	257 (4.84)
				356 (3.85)	368 (3.72)

Die um durchschnittlich 35 % niedrigeren Ausbeuten im Vergleich zur Umsetzung mit Acetamidacetal sowie das Auftreten des Amidins 53a zeigen die geringere Reaktivität des Lactamacetals bei Reaktionen mit Carbonylgruppen. Verwendet man jedoch Lösungen von 52 mit Alkoholatzusatz, so gelingt es, die Ausbeuten an 54a bzw. 54b annähernd zu verdoppeln (vgl. Prakt. Teil, Vorschrift A). Auch die Überführung von 53a in 54a wird durch Zusatz von Basen erheblich gefördert (vgl. Kap. 7).
Mit der hier beschriebenen Methode hat man auf einfache Weise und mit guten Ausbeuten Zugang zur Stoffklasse der 2,3-Dihydropyrrolo[2,3-b]chinoline. Eine Gegenüberstellung mit den bisherigen Darstellungsverfahren zeigt die Vorteile dieser Methode. 1969 beschrieben Zimmer et al./3o/ erstmals Verbindungen dieser Art. Sie zeigten, daß sich trans-1-Acetyl-3-aminobenzyliden-pyrrolidon-(2) 55 in alkoholischer Lösung beim Bestrahlen mit einem Hg-Hochdruckbrenner in das 1-Acetyl-2,3-dihydropyrrolochinolin 56 und das 3-(2-Acetylaminoethyl)-carbostyril 57 umlagern läßt (keine Ausbeuten angegeben):

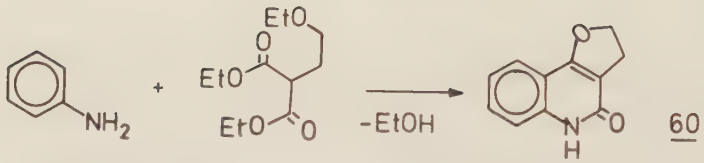


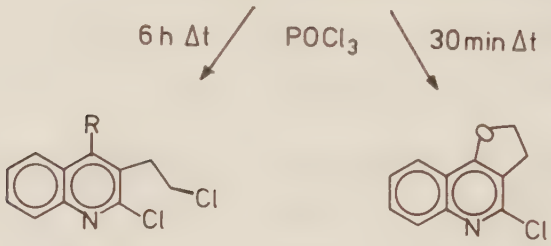
55 56 57

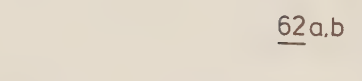
Vogel /31/ u.a. berichteten wenig später, daß die 2-Methylamino-5-phenyl-4,5-dihydro-3H-benz[b]azepin-2-carbonsäure 58 beim Erhitzen auf 3oo°C unter Wasseraustritt zum 1-Methyl-2-oxo-4-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin 59 umlagert. Das trans-Produkt wurde in 44 proz. Ausbeute isoliert.

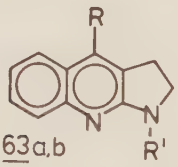


Tanaka /32/ erhielt 1972 aus dem 2,3-Dihydrofuro[3,2-c]chinolin 6o, einem Kondensationsprodukt aus Diethyl-(2-ethoxyethyl)-malonat und Anilin, durch Umsetzung mit $POCl_3$ je nach Dauer der Reaktionszeit das 4-Chlor-2,3-dihydrofuro[3,2-c]chinolin 61 bzw. das 3-(ß-Chlorethyl)-2,4-dichlorchinolin 62. Diese lieferten beim Erhitzen mit Benzylamin die Pyrrolochinoline 63a bzw. 63b.

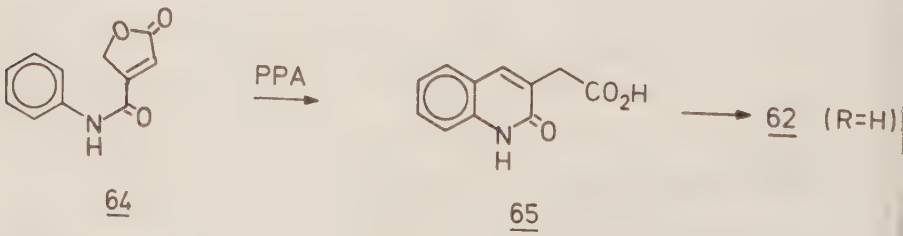


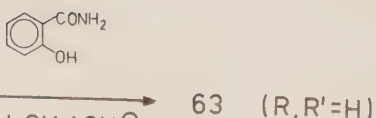






Murugesan /33/ berichtete 1979 von einer verbesserten Synthese. Er ging von N-Arylaconamid 64 aus, das er zur 2-Chinolon-3-essigsäure 65 cyclisierte. Die Umwandlung von 65 in das 2-Chlor-3-(2-chlorethyl)-chinolin 62 und Umsetzung mit Salicylamid ergaben nach Hydrolyse das Pyrrolochinolin 63, Ausbeute 83 % (62 ⟶ 63).

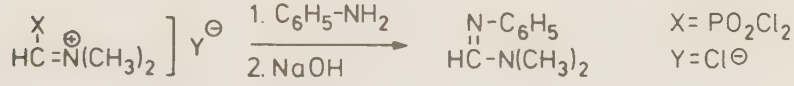




6. Versuche zur Reaktion von Pyrrolidon-Dimethylsulfat-Addukten mit Aminoketonen

Säureamidkomplexe reagieren - abhängig von der Art der verwendeten Komplexbildner - mit nucleophilen Reagenzien. Reaktionen mit primären aromatischen Aminen zu Amidinen sind von Bredereck, Gompper u.a. /34/ beschrieben worden (A).
Bredereck /35/ untersuchte das Verhalten zahlreicher Säureamidkomplexe bei der Umsetzung mit 4-Amino-1,3-dimethyluracil (wobei in 5-Stellung substituiert wurde) und fand folgende Reihenfolge (B):

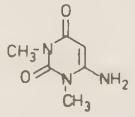
A.



B.

X	Y
PO_2Cl_2	Cl^-
SO_2Cl	Cl^-
$C_6H_5CO_2$	Br^-
OCH_3	$CH_3SO_4^-$
OH	Cl^-

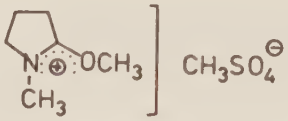
Reaktionsfähigkeit gegenüber



abnehmend

Ich versuchte nun, die Synthese von Pyrrolinochinolinen zu vereinfachen, indem ich statt des Pyrrolidonacetals 52 seine Syn-

thesevorstufe, das Bredereck-Addukt 66, verwendete und dies mit dem Aminoketon 27e umsetzte.

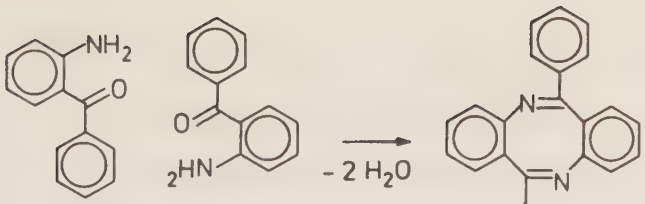


66

Die Reaktion führte ich zunächst nach der von Bredereck /36/ angegebenen Methode durch: Zu einer Lösung des Aminoketons 27e in absolutem Toluol ließ ich das Pyrrolidon-Addukt 65 bei Raumtemperatur zutropfen. Das in der Literatur beschriebene Auftreten eines toluolunlöslichen Methylsulfates beobachtete ich auch nach längerem Rückflußerhitzen nicht. Nach alkalischem Aufarbeiten erhielt ich das Aminoketon 27e unverändert zurück.

Bei den oben erwähnten Reaktivitätsversuchen mit Carbonsäureamid-Komplexen hatte sich Ethanol als besonders günstiges Medium für Dimethylsulfat-Addukte erwiesen. Deshalb wiederholte ich meine Versuche mit diesem Lösungsmittel. Nach längerem Rückflußerhitzen und Abziehen des Alkohols erhielt ich ein Öl, aus dem ich gelbe Kristalle isolieren konnte.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum wurden nur zwei Multipletts im aromatischen Bereich aufgezeichnet, das Intensitätsverhältnis der Signale betrug 1:3.5. Dem Massenspektrum (M^{+}358) zufolge, war aus zwei Molekülen 2-Aminobenzophenon unter Wasserabspaltung das 6,12-Diphenyl-dibenzo[b,f][1,5]diazocin 67 entstanden.



27e 67

Aus dem Reaktionsrückstand konnte ich in etwa 15-proz. Ausbeute 2-Methylaminobenzophenon und 33 % Ausgangssubstanz isolieren.

Disskussion

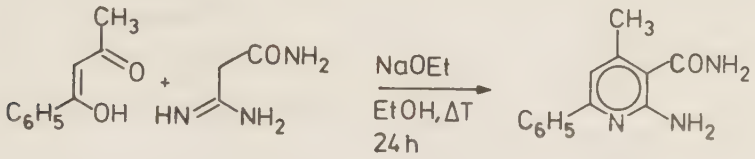
Nach den vergleichenden Untersuchungen von Bredereck /35/ an Säureamidkomplexen, sind bei Umsetzungen mit Nucleophilen die Dimethylsulfat-Addukte die reaktionsträgsten (z.B. ist der Phosphoroxychlorid-Komplex des DMF um vier Zehnerpotenzen reaktiver als das Dimethylsulfat-Addukt). Dies trifft offensichtlich in besonderem Maße für den Pyrrolidonkomplex zu. Ein weiterer Grund für das Misslingen der Umsetzung von 27a mit 66 kann die herabgesetzte Nucleophilie des 2-Aminobenzophenons sein. In Alkohol kam es zur N-Alkylierung von 27e. Dies steht in Einklang mit Untersuchungen von Meerwein /28/, der bei der Einwirkung von Ethanol auf das Oxoniumfluoroborat des N-Methylpyrrolidons (2) das Lactam wiederfand und eine Alkylkationenübertragung auf das Lösungsmittel feststellte (Bildung von Diethylether). Bei meinem Fall ist in einer Konkurenzreaktion die Aminkomponente methyliert worden.

Die bei der Rückbildung des Lactams gebildeten Protonen katalysieren die Selbstkondensation des 2-Aminobenzophenons; das Bredereck-Addukt fungiert dabei als Wasserfänger. Die Bildung von Diazocinen wurde mehrfach beschrieben, wobei p-Toluolsulfonsäure /37/, Imminiumchloride /38/, Polyphosphatester /39/ und Phosphoniumsalze /4o/ als Kondensationsmittel benutzt wurden.

Die Dehydratisierungsfähigkeit von DMF/$SOCl_2$-Komplexen kann man präparativ ausnützen: z.B. bei der Bildung von Nitrilen aus Säureamiden /41/.

7. Ringschlußreaktionen mit Acetamidin-Derivaten

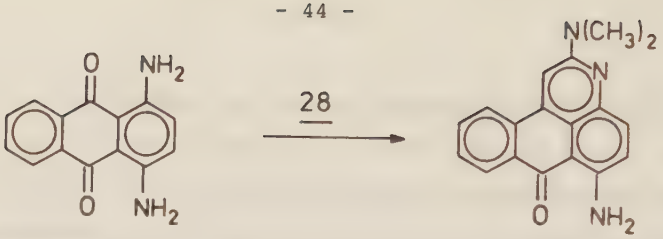
In der Literatur /42/ ist als Beispiel für eine Cyclisierung von methylenaktiven Amidinen mit ß-Dicarbonylverbindungen die Reaktion von Malonamidamidin mit Benzoylaceton und NaOEt als Base beschrieben worden. Das resultierende Nicotinamid-Derivat 68 wurde in 21 proz. Ausbeute gewonnen.



68

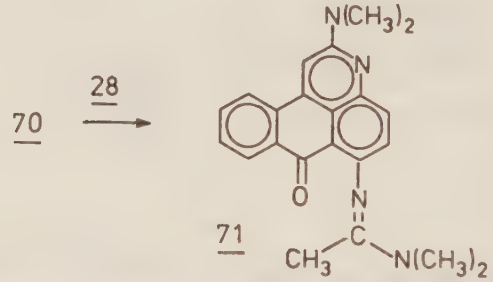
Auch bei meinen Versuchen hat sich die Anwesenheit von Basen bewährt; die Umsetzung des Aminoketons 27a mit Pyrrolidonacetal 52 gelingt in Gegenwart von Natriumalkoholat mit doppelt so hohen Ausbeuten wie bei Abweseneheit der Base. Das bei der Umaminierung erhaltene 45a (vgl. Kap. 4) konnte auf diese Weise zu 46a in guten Ausbeuten cyclisiert werden (vgl. Tabelle 3). Bei weiteren Umsetzungen gelangte ich auch zu Amidinen, bei denen die Basizität des Reagenzes und des Natriumalkoholats zur Cyclisierung nicht mehr ausreichten.

1,4-Diaminoanthrachinon 69, in einem Überschuß von Acetamidacetal 28 erhitzt, reagierte zu einem Gemisch von Substanzen, aus denen ich in 43 proz. Ausbeute das 6-Amino-2-dimethylaminonaphthochinolin 7o isolieren konnte:



69 70

Der Löslichkeit wegen, setzte ich 7o nochmals in Toluol mit 28 um und erhielt ausschließlich das Amidin 71:



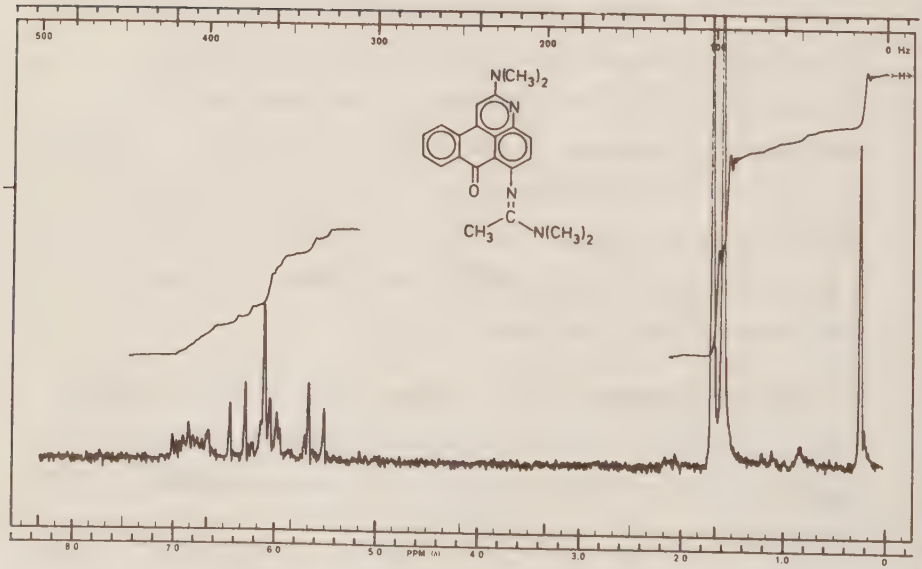


Abb. 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von 71 in $CDCl_3$ (1oo Hz diamagnetisch verschoben)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen die Methylprotonen des Acetamidins ein Singulett bei 1.87 ppm; die Signale der beiden magnetisch nicht äquivalenten Dimethylaminogruppen erscheinen bei 3.2 ppm (Amidin) bzw. 3.3 ppm (Chinolin); die Wasserstoffkerne in Position 4 und 5 werden infolge ortho-Kopplung (9Hz) als Dupletts bei 7.18 und 7.94 ppm aufgezeichnet (Abb. 9).

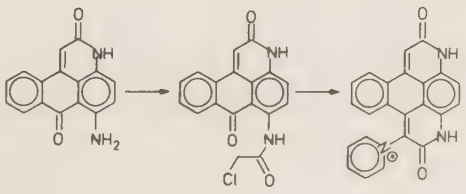
Im Massenspektrum von 71 stimmt der Molekülpeak bei m/e 358 mit der berechneten Molmasse überein.

Im IR-Spektrum zeigt die C=O-Absorption bei 164o cm^{-1} das Vorliegen einer Carbonylgruppe an.

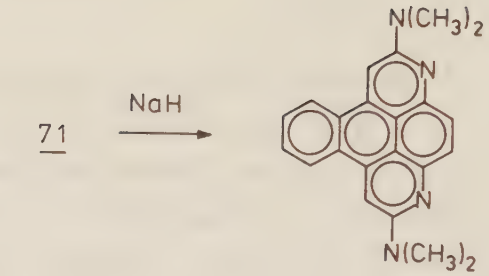
71 widersetzte isch Cyclisierungsversuchen in Toluol/Natriumethylat hartnäckig. Erklärbar ist dies durch die desaktivierende Wirkung der Amidingruppierung auf den Carbonylkohlenstoff. Als ich jedoch die Reaktion in Dioxan mit NaH durchführte, war nach sechs Stunden Rückflußerhitzen dünnschichtchromatographisch ein zusätzlicher, stark fluoreszierender Fleck als Hauptprodukt erkennbar. Ich isolierte in 46 proz. Ausbeute eine gelbe Substanz, bei der es sich nach Auswertung der Spektren um das 2,7-Bis(dimethylamino)-dibenzo[f,1,m,n][2,9]phenanthrolin* 72 handelt.

---

*Vom Dibenz[f,1,m,n][9,2]phenanthrolin-Gerüst berichteten erstmals russische Autoren: 6-Aminonaphthochinolon-(2) wurde zum Amid chloroacetyliert (8o%) und in Pyridin zum Anthradipyridon 73 (9o%) cyclisiert /43/.



73



71 —NaH→ 72

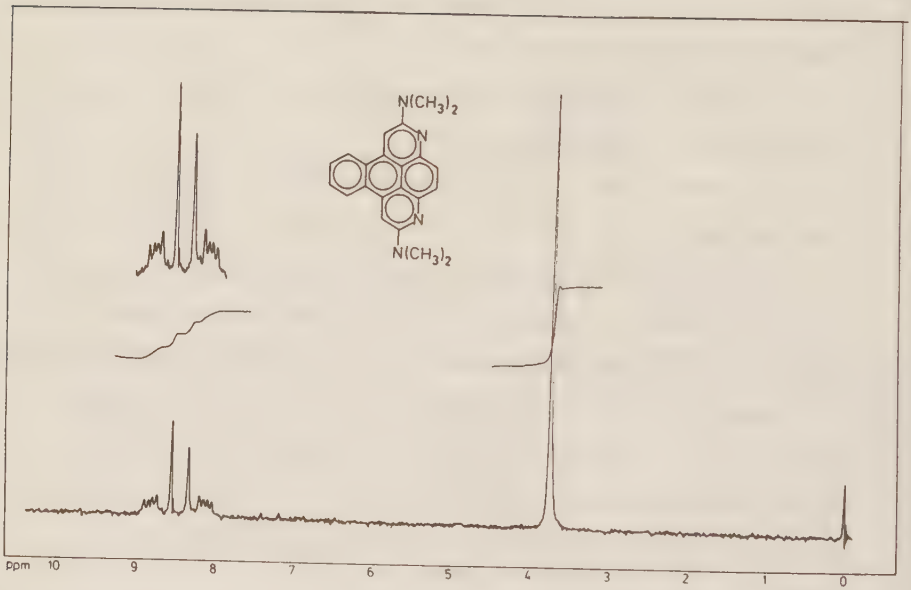


Abb. 1o: ^{1}H-NMR-Spektrum von 72 in CF_3CO_2D

72 ist ein symmetrisches Molekül und liefert ein linienarmes ^{1}H-NMR-Spektrum. Die beiden Dimethylaminogruppen geben ein einziges Singulett bei 3.72 ppm. Die metaständigen Phenanthrolinprotonen in Position 1 und 8 fallen zu einem Singulett bei 8.33 ppm zusammen, ebenso wie die orthoständigen Protonen in Posi-

tion 4 und 5 bei 8.57 ppm. Für die vier carbocyclischen Protonen des Ring D beobachtet man zwei aufgespaltene Dubletts bei 8.13 und 8.83 ppm. Das Verhältnis der rel. Intensitäten beträgt 6:1:1:1:1.

Im Massenspektrum von 72 geht aus dem Molekülion (m/e 340) wieder die bereits bei Dimethylaminochinolinen beobachtete Nitrenabspaltung (CH_3N:, Massendifferenz 29) hervor, was durch das Auftreten eines metastabilen Peak bei m/e 285 bewiesen ist.

Das IR-Spektrum von 72 ist infolge der Symmetrie bandenarm und enthält die charakteristische C=N-Bande bei 1600 cm^{-1}.

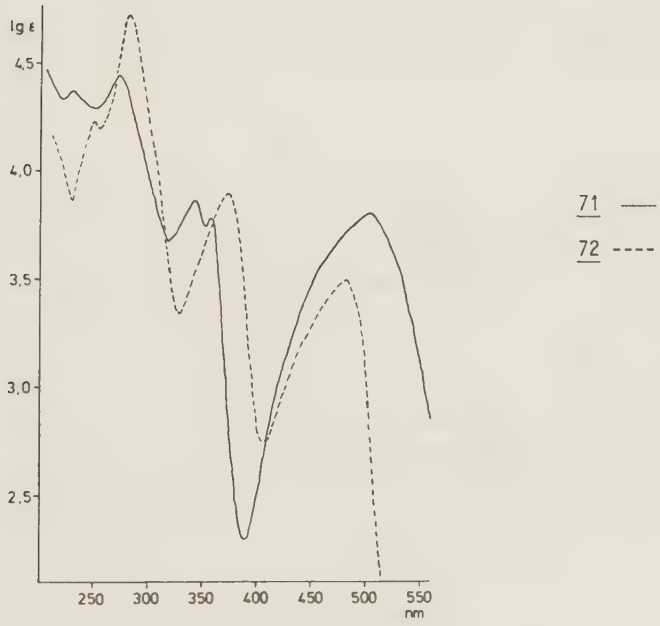
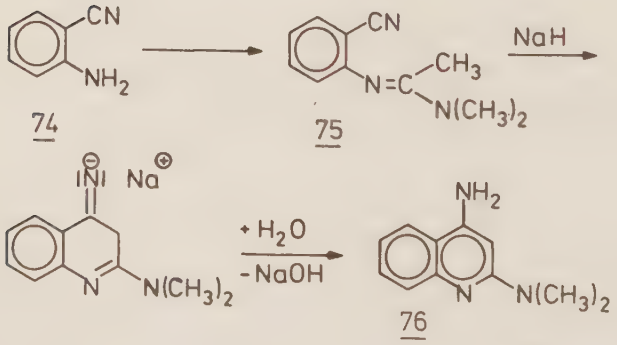


Abb. 11: UV-Spektren von 71 und 72 in Dioxan

Beim Vergleich der UV-Spektren von 71 und 72 fällt auf, daß entgegen den bisherigen Ergebnissen mit Amidinen, das Maximum des ringgeschlossenen Systems um 2o nm hypsochrom verschoben ist.

Es schien mir nun interessant, die Reaktion von Amidacetalen mit Aminoketonen unter Bildung von Chinolinen auf heteroanaloge Carbonylverbindungen zu übertragen und ich setzte deshalb 28 mit Anthranilnitril 74 um. Ich erhielt das Amidin 75 in guter Ausbeute.

Der Ringschluß zum 4-Amino-2-dimethylaminochinolin 76 gelang mir erst durch Rückflußerhitzen von 75 in Dioxan in Gegenwart von Natriumhydrid. Die Base setzte ich aus dem Imminiumsalz mit Wasser frei (75 ⟶ 76, 47 %).



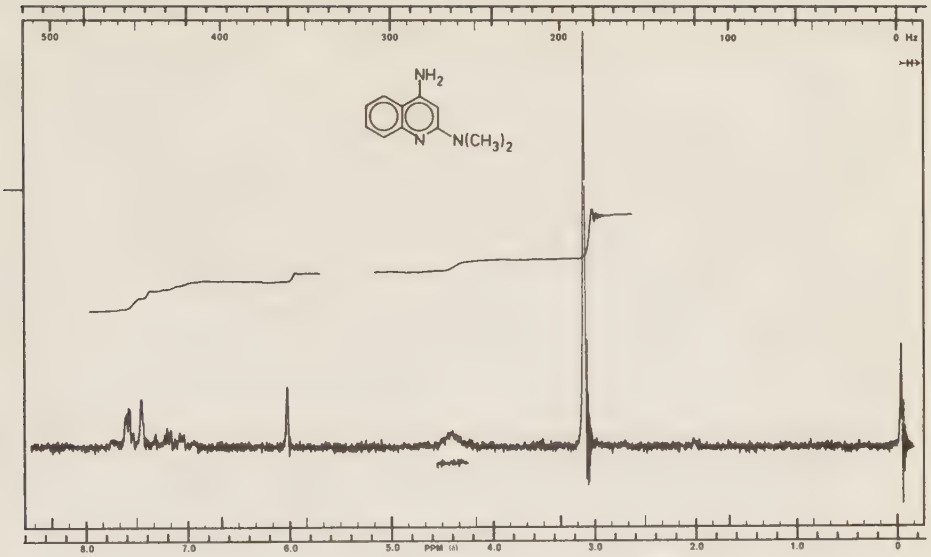


Abb. 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von 76 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des zweifach donorsubstituierten Chinolins ist eine weitergehende Verschiebung zu niedrigeren Frequenzen zu sehen; Protonen der Dimethylaminogruppe werden bei 3.13 ppm, das metaständige Proton bei 6.o7 ppm registriert. Für die Aminogruppe wird ein bauchiges Signal zwischen 4.23 und 4.57 ppm aufgezeichnet, das nach D_2O-Zugabe verschwindet.
Interessant ist, daß im IR-Spektrum der Verbindung N-H Valenzschwingungen bei 347o, 34oo, 331o und 32oo cm^{-1} zu erkennen sind. Dies deutet meines Erachtens auf eine Amino-Imino-Tautomerie hin (Abb. 13).

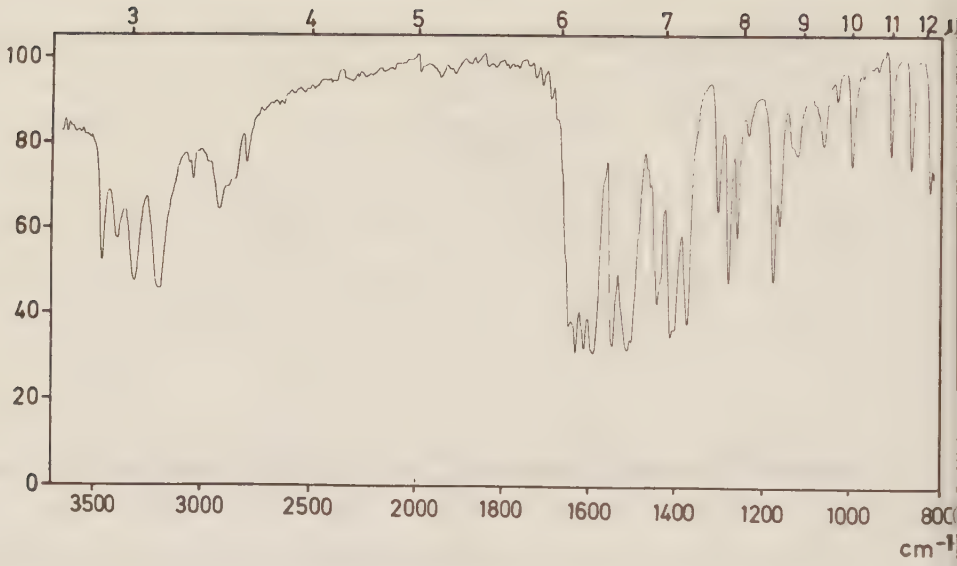
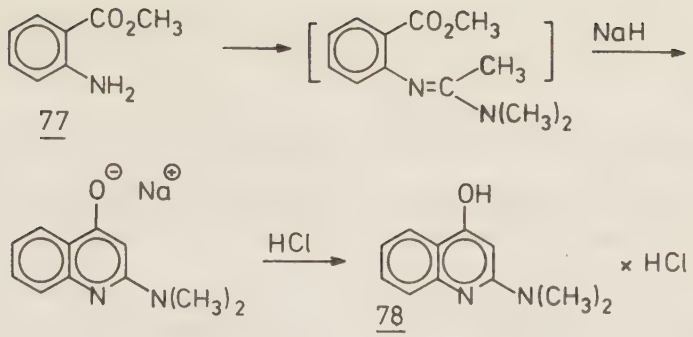


Abb. 13: IR-Spektrum von 76

Mit einem weiteren Versuch wollte ich klären, ob sich neben o-Aminoketonen und -nitrilen auch o-Aminoester in Chinoline überführen lassen. Ich erhitzte frisch destillierten Anthranilsäuremethylester 77 mit reinem Acetamidacetal 28 und brachte das ölige Amidin (ohne weitere Charakterisierung) in eine Suspension von NaH in Dioxan ein. Nach zweistündigem Rückflußerhitzen und üblicher Aufarbeitung erhielt ich einen farblosen Kristallbrei, der sich in Wasser gut löste. Beim Ansäuren der wässrigen Lösung mit 2N-HCl fiel das Hydrochlorid des 2-Dimethylamino-4-chinolons 78 aus (73 %).



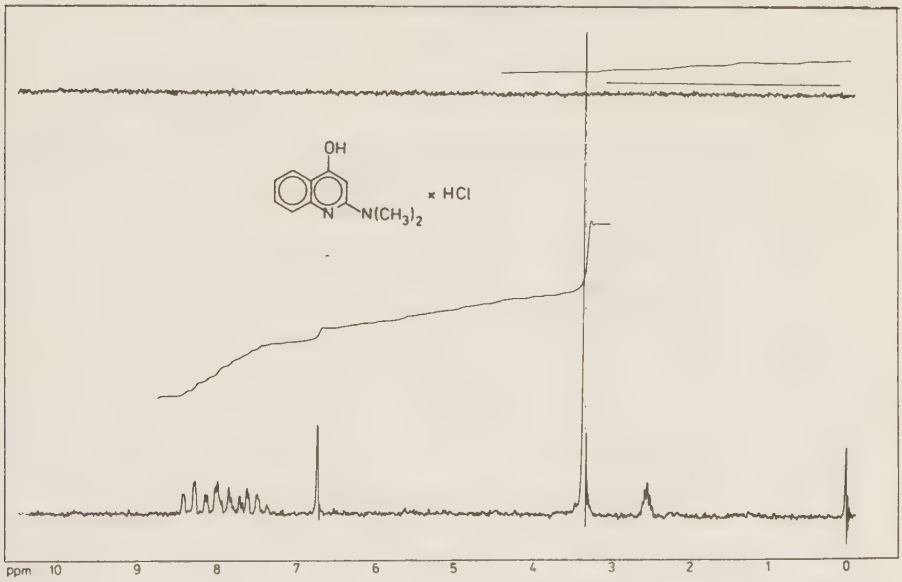


Abb. 14: ^{1}H-NMR-Spektrum von 78 in d_6-DMSO

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 78 zeigt neben den charakteristischen Signalen bei 3.3 (NMe_2) und 6.73 (H_3) ein kaum sichtbares Ansteigen der Grundlinie im Offset zwischen 1o und 13 ppm. Nach Zugabe von D_2O ist das Integral über diesem Bereich gleich Null.

Im IR-Spektrum der Verbindung ist bei 3300 cm^{-1} eine O-H Valenzschwingung erkennbar, bei 1630 cm^{-1} erscheint eine C=O-Bande.

Nach diesen Erfahrungen führte ich auch die Cyclisierung der in den Kapiteln 2 und 3 beschriebenen Amidine mit NaH durch und erhielt immer Ausbeuten, die über 70% lagen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausbeuten der Cyclisierungsreaktionen (nach Isolierung und Reinigung)

X → Chinolin		Amidin → Chinolin		reines Acetal[a]	mit OC_2H_5[a]	mit NaH
27a	46a	-	-	53%	-	-
-	-	45a	46a	-	72%	74%
27a	46b	-	-	43%	-	-
-	-	45b	46b	-	+	70%[b]
27a	54a	-	-	35%	-	-
-	-	53a	54a	-	69%	74%[b]
71	72	-	-	-	-	64%[c]
-	-	75	76	-	-	47%[c]
77	78	-	-	+	+	73%[b]

a = Reaktionszeit 24 h; c = Reaktionszeit 6 h

b = Reaktionszeit 2 h; + = nicht versucht

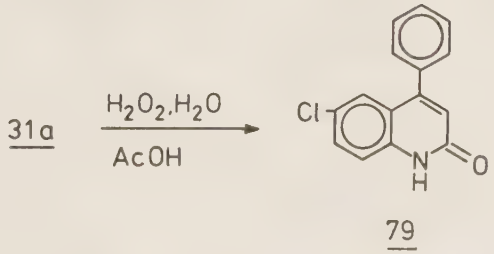
8. Reaktion der Aminochinoline

8.1 6-Chlor-2-dimethylamino-4-phenylchinolin

8.1.1 Oxidation und Hydrolyse mit Wasserstoffperoxid/Essigsäure

Wenn man 2-Aminochinoline als cyclische Amidine ansieht, sollte eine Hydrolyse zum 2-Chinolon möglich sein. Tatsächlich erhält man durch Einwirken von Alkali auf 2-Aminochinolin das 2-Chinolon /44/.

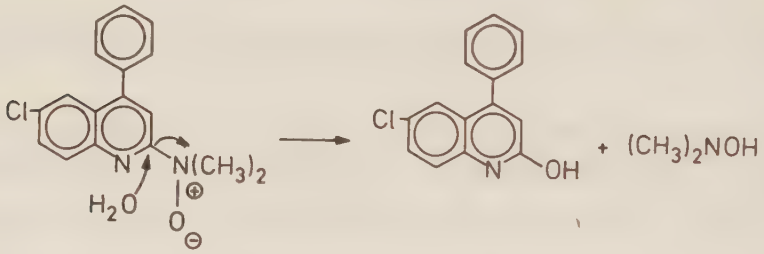
Bei meinen Versuchen erwies sich das 2-Dimethylaminochinolin-Derivat 31a als außerordentlich stabil. Es ließ sich weder durch Erhitzen mit konzentrierten oder verdünnten Mineralsäuren, noch mit organischen Säuren oder mit Alkalilösungen verändern. Die Hydrolyse zum 2-Chinolon 79 gelang jedoch durch Erhitzen in Eisessig unter Zusatz von Wasserstoffperoxid*.



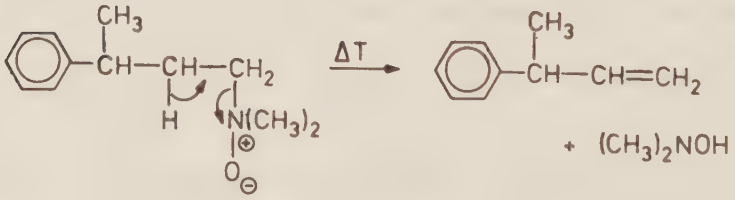
79

*Dem IR-Spektrum nach liegt 79 ausschließlich in der Lactamform vor, was aus dem Fehlen von OH-Valenzschwingungen und dem Vorliegen einer C=O-Bande bei 1600 cm^{-1} ersichtlich ist.

Den Ablauf der Reaktion erkläre ich mir durch Bildung des Aminoxids*, Wasseraddition und Abspaltung von (nicht nachgewiesenem) N,N-Dimethylhydroxylamin:



Die leichte Abspaltbarkeit von Dialkylhydroxylamin aus N-Oxiden ist bekannt und führt z.B. beim Erhitzen von Trialkylaminoxiden zu Olefinen /46/ (Cope-Mamlock-Wolffenstein-Reaktion):



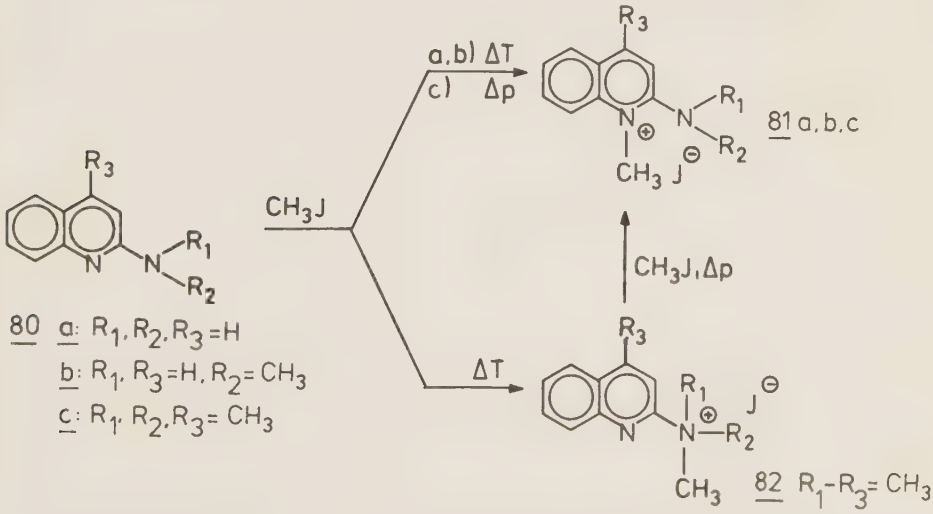
---

*2-Dimethylaminopyridin wird von Peressigsäure bei 55°C zum N^2-Oxid oxidiert /45/.

8.1.2 Bildung quartärer Ammoniumsalze mit Methyliodid

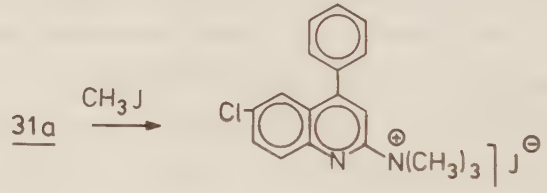
2-Aminochinoline reagieren, abhängig von Art und Umfang der Substitution an der NH_2-Gruppe und den Reaktionsbedingungen, mit Alkylantien zu unterschiedlichen Produkten.

So geben 2-Amino- und 2-Methylaminochinoline 80a und 80b mit Methyliodid die Chinoliniumsalze 81a und 81b /47/. Ebenso reagiert das 2-Dimethylaminochinolin 80c /12/, wenn es unter Druck bei hohen Temperaturen mit Methyliodid behandelt wird; bei Normaldruck und Rückflußerhitzen im Überschuß von Alkylhalogeniden entsteht dagegen das 2-Trimethylammonium-Derivat 82*.



*Wie R. Gompper zeigen konnte, ist die Überführung von 82 in 81c im Bombenrohr in Gegenwart von CH_3J möglich /12/.

Ich erhielt nach Erhitzen von 31a in Nitromethan mit einem Überschuß an Methyliodid eine farblose, kristalline Substanz in 66-proz. Ausbeute. Den Spektren zufolge war, wie erwartet, das Trimethylammonium-chinolin 83 entstanden.



83

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die drei Methylgruppen als Singulett bei 3.77 ppm, also um o.54 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zum Spektrum der Chinolinbase 31a (Abb. 15).

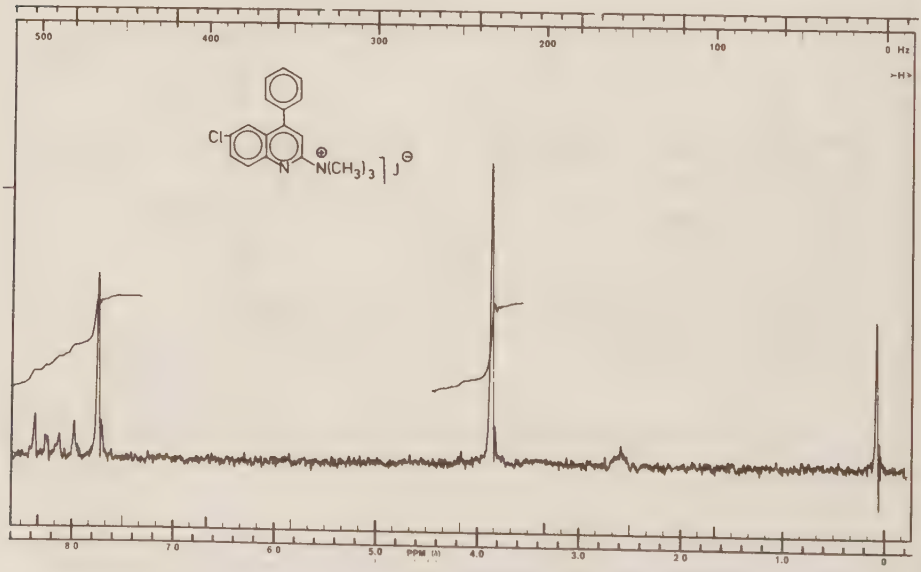


Abb. 15: ^{1}H-NMR-Spektrum von 83 in DMSO-d_6

Dieses Ergebnis stimmt mit den erwähnten Angaben von Taddei /21/ überein, der nach Reaktion des 2-Dimethylaminopyridins mit Methyliodid eine Tieffeldverschiebung von o.6 ppm gegenüber dem Spektrum der Ausgangsbase feststellte.

Im Massenspektrometer wird 83 durch Pyrolyse entalkyliert, so daß nur der Molekülionenpeak des 2-Dimethylaminochinolins aufgezeichnet wird. Im Vergleich zum Massenspektrum von 31a erscheinen zwei zusätzliche Peaks: bei m/e 142 (CH_3J^+) und m/e 127 (J^+).

Während die Protonierung des Ringstickstoffs von 31a die Lage der Maxima im UV-Spektrum kaum verändert, bewirkt die Methylierung der Dimethylaminogruppe - und damit Blockierung des Chromophors - eine hypsochrome Verschiebung um 69 nm (vgl. Abb. 19).

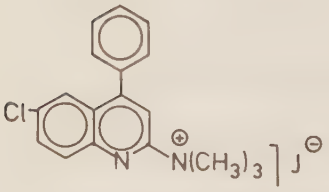
8.1.3 Reaktionen des 2-Trimethylammoniumchinolins 83 mit Nucleophilen

Als zusätzlichen Strukturbeweis wollte ich 83 zum bereits erhaltenen 2-Chinolon 79 hydrolysieren, indem ich die Substanz in Ethanol mit 12 Äquivalenten NaOH erhitzte. Die Blaufärbung eines über den Reaktionskolben gehaltenen, feuchten Indikatorpapiers und deutlicher Amingeruch* zeigten die Verdrängung

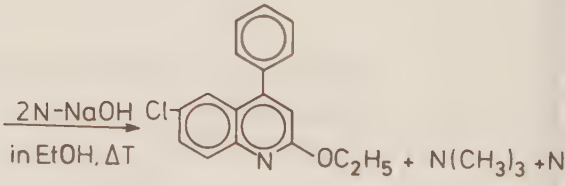
---

*Ich leitete außerdem das während der Reaktion gebildete Gas in eine mit CH_3-J beschickte Vorlage und charakterisierte den Niederschlag massenspektroskopisch als Tetramethylammoniumiodid.

von Trimethylamin an. Die nach Verdünnen mit Wasser ausgefallenen weißen Kristalle (58 %) hatten jedoch einen um ca. 1oo°C niedrigeren Schmelzpunkt als das erwartete 2-Chinolon 79.
Im ^{1}H-NMR-Spektrum der Substanz bemerkt man die charakteristischen Signale einer Ethylgruppe (Triplett bei 1.5 ppm und Quadruplett bei 4.57 ppm, J=7Hz) neben den üblichen Signalen des Chinolinrings.
Im IR-Spektrum fallen zwei starke Banden bei 122o cm^{-1} und 1o5o cm^{-1} auf, die für Arylalkylether bezeichnend sind. Die Molmasse der Verbindung ergibt sich aus M^+ = m/e 283. Prominente Abspaltungen sind 15 (CH_3), 28 (C_2H_4 und O-Ethyl-Derivaten durch Onium-Reaktion) und 45 (OC_2H_5).
Den Spektren zufolge ist das 2-Ethoxychinolin 84b entstanden.



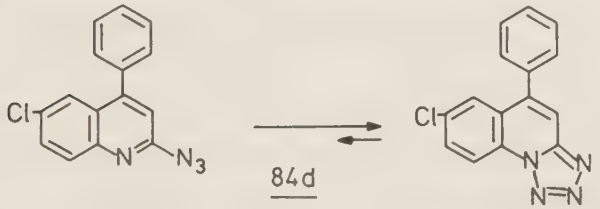
83



84b

Ich wiederholte diesen Versuch mit Methanol als Lösungsmittel und erhielt in 53 proz. Ausbeute das 2-Methoxy-Derivat 84a, wie sich durch Spektren und Analysen eindeutig belegen läßt.
Als ich die Umsetzung mit Natriumhydroxid und Wasser in DMF- oder DMSO-Lösung durchführte, erhielt ich das 2-Chinolon 79, dessen Schmelzpunkt und Spektren mit der bereits dargestellten Verbindung übereinstimmten. Die gleiche Verbindung fand

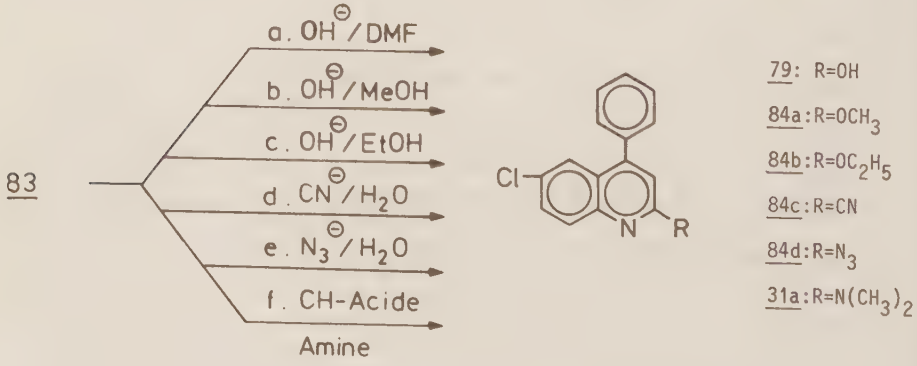
ich auch, wenn ich in Isopropanol oder t-Butanol mit NaOH erhitzte. Als weiteres Nucelophil setzte ich wässrige Natriumcyanidlösung mit 83 in DMF um und gelangte so zum 6-Chlor-2-cyano-4-phenylchinolin 84c (6o %). Im IR-Spektrum der Verbindung erscheint bei 224o cm^{-1} die CN-Bande.
Ebenso problemlos verlief die Reaktion mit Natriumazid zu 84d. Im IR-Spektrum fällt die starke C=N-Bande bei 16oo cm^{-1} auf; die für Azide charakteristische Absorptionsfrequenz zwischen 216o und 212o cm^{-1} fehlt; dies läßt auf das Vorliegen der Tetrazol-Form* schließen:



*Sasaki /48/ untersuchte die Azido-Tetrazolo-Isomerisierung von verschiedenen Pyridin-Derivaten mit einer dem Ringstickstoff benachbarten Azido-Gruppe IR-spektroskopisch und fand in Lösungen z.T. beide Isomere im Gleichgewicht, im Festzustand jedoch ausschließlich die energieärmere Tetrazol-Form.

Diskussion

Die Reaktionen des Trimethylammoniumchinolins 83 lassen sich mit Umsetzungen des 2-Chlorchinolins vergleichen. Allerdings ist offensichtlich unter den beschriebenen Bedingungen Trimethylamin eine bessere Abgangsgruppe als das Chloridion - die von mir beschriebenen Reaktionen laufen in wesentlich kürzerer Zeit ab (ca. 5 Min.). Bemerkenswert ist auch die Bildung des 2-Methoxy-bzw. Ethoxychinolins beim Erwärmen in alkoholischer Natronlauge; eine vergleichbare Reaktion mit 2-Chlorchinolinen habe ich in der Literatur nicht gefunden.
Die Anwendung der Austauschreaktion ist offensichtlich auf die angegebenen Beispiele beschränkt, da beim Erhitzen von 83 mit den Natriumsalzen CH-acider Verbindungen (Malonester, Cyanessigester) in absolutem Dioxan sowie mit sekundären Aminen jedesmal das 2-Dimethylaminochinolin 31a isoliert wurde.



Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte W. Klötzer /49/, der bei der Umsetzung von 2-Trimethylammonium-substituierten Pyrimidinen mit Hydroxid-, Methylat-, Phenolat- und Cyanidionen* die entsprechenden 2-Pyrimidinyl-Derivate erhielt und einen S_N2-Mechanismus vorschlug. Beim Umsatz der quartären Salze mit Halogen-, Malonester- und Phtalimidanionen wurden dagegen die Methylierungsprodukte dieser Anionen erhalten (S_N1-Mechanismus).

8.2 1-Methyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolin

8.2.1 Ammoniumsalzbildung mit Methyliodid

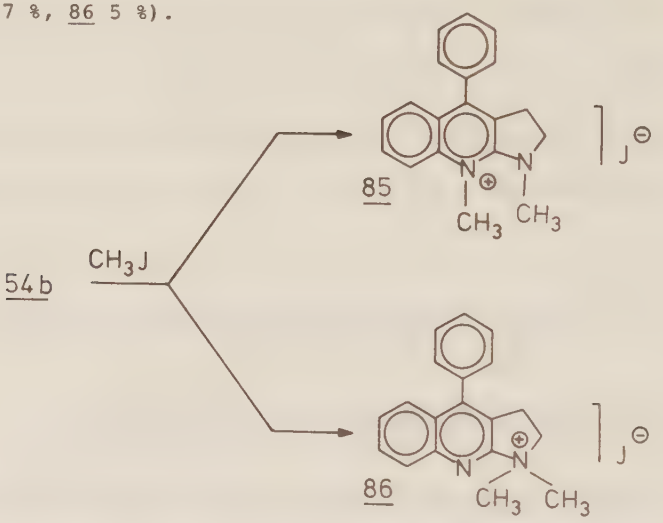
In Analogie zur Methylierung von 31a setzte ich 54b mit dem zehnfachen Überschuß an Methyliodid um. Das umkristallisierte Reaktionsprodukt war nicht einheitlich: Ich konnte nach einer Reihe von Versuchen dünnschichtchromatographisch** nachweisen, daß ein Gemisch von zwei Ammoniumsalzen vorlag; die Abtrennung des Hauptproduktses gelang durch Extrahieren mit Chloroform

---

*Die Versuche wurden in trockenen,polaren,aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt; die Cyanid-Umsetzung in wässrigem Medium.

**Als Fließmittel hat sich ein Gemisch aus Cyclohexan/$CHCl_3$/AcOH (9:9:2) bewährt. Mit Kieselgel als stationärer Phase war eine Trennung wegen "Tailing" nicht möglich. Erst mit neutralem Aluminiumoxid beschichtete Platten waren geeignet, die Schwanzbildung zurückzudrängen.

Die Auswertung der ^{1}H-NMR-Spektren ergab, daß einmal am Pyridinstickstoff, das andere Mal am Pyrrolinstickstoff methyliert worden war (85 67 %, 86 5 %).



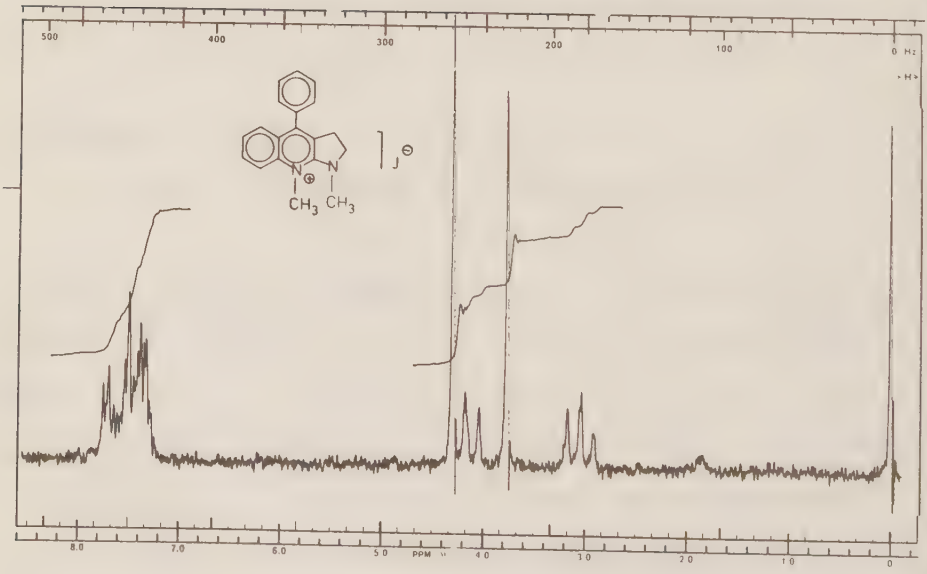
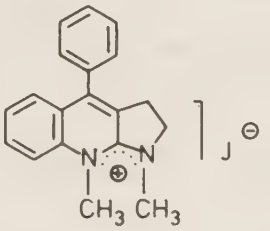


Abb. 16: ^{1}H-NMR-Spektrum von 85 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 16) des Hauptprodukts 85 bemerkt man zwei Signale bei 3.82 bzw. 4.33 ppm, die jeweils eine Methylgruppe repräsentieren. Die beiden Tripletts bei 3.o7 und 4.2 ppm (J=7Hz) geben die ß- bzw. α-ständigen Methylenprotonen wieder. Das Signal bei 4.33 ppm ist der Pyridiniummethylgruppe zuzuordnen. Bemerkenswert ist, daß die Methylgruppe und die α-CH_2-Gruppe des Pyrrolinrings um o.69 bzw. um o.67 ppm tieffeldverschoben erscheinen im Vergleich zur Base 54b. Das spricht für eine Verteilung der Ladung, wie in Formel 85' angegeben.



85'

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des isomeren N,N-Dimethyl-pyrroliniumsalzes 86 werden die beiden Methylgruppen am Pyrrolinring durch ein Signal bei 3.67 ppm wiedergegeben, die beiden Tripletts der Pyrrolin-Methylenprotonen liegen bei 3.39 bzw. 4.3 ppm, was einer errechneten Verschiebung von o.54 bzw. o.77 ppm zu höheren Frequenzen entspricht. Bemerkt sei noch, daß das Signal der ß-CH_2-Gruppe wegen des Effekts der Ammoniumgruppe gegenüber der Base 54b um o.39 ppm paramagnetisch verschoben ist (Abb.17).

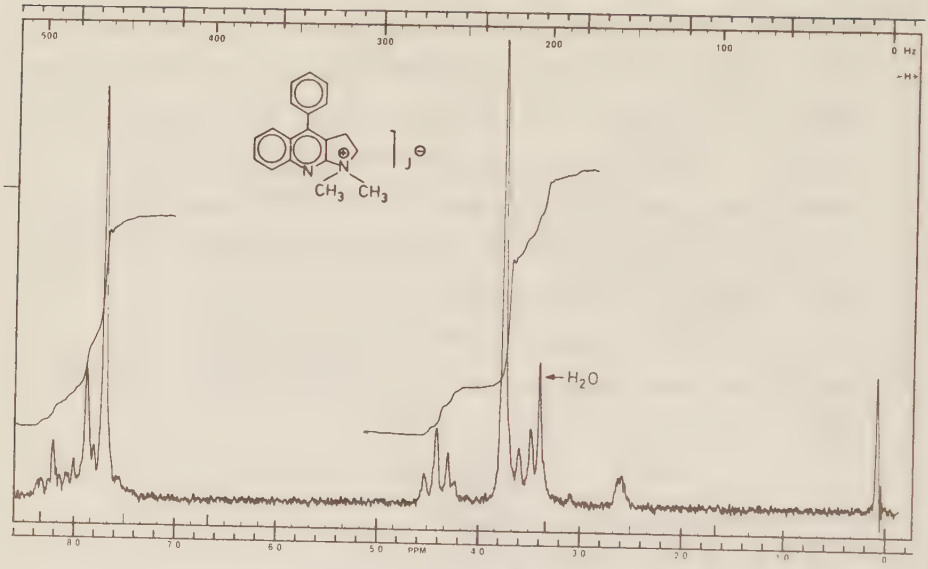


Abb. 17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 86 in DMSO-d_6

Aufschluß über die Struktur der Isomeren liefern auch die UV-Spektren: So läßt sich das Spektrum des am Pyridinring methylierten Produkts gut mit dem protonierten Pyrrolino-chinolin 54b vergleichen und das Spektrum des Dimethylpyrroliniumsalzes 86 ist dem des Trimethylammonium-Derivates 83 sehr ähnlich (Abb. 18 und 19).

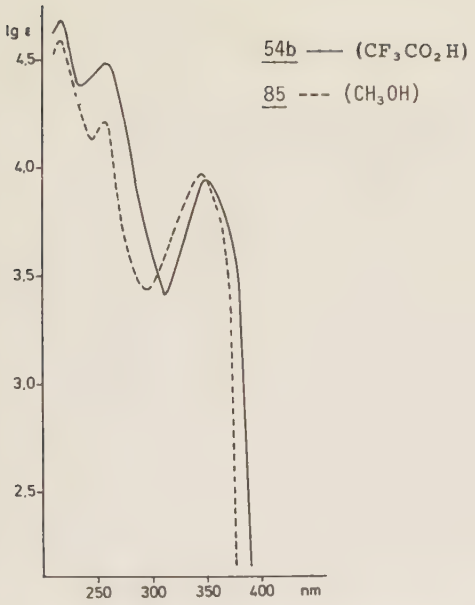


Abb.18: UV-Spektren von 54b und 85

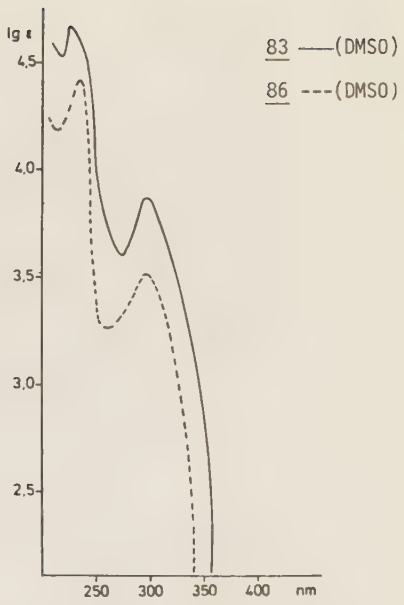
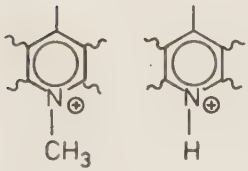
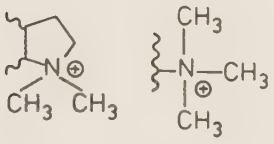


Abb. 19: UV-Spektren von 83 und 86



85 54b

214 (4.59)	217 (4.68)
256 (4.21)	258 (4.48)
343 (3.97)	347 (3.95)



86 83

237 (4.66)	236 (4.41)
3o7 (3.88)	299 (3.51)

Diskussion

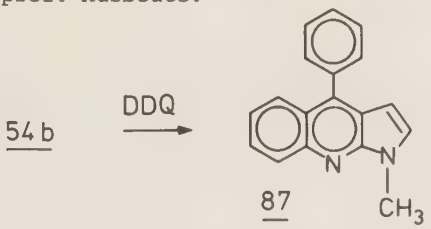
Während bei 3- und 4-Dimethylaminopyridinen und -chinolinen der Heterocyclus protoniert bzw. alkyliert wird, zeigen die 2-Dimethylamino-Verbindungen ein abweichendes Verhalten. Nach Untersuchungen von Ewing /5o/ wird ein Proton stets am heterocyclischen Stickstoff addiert, wogegen die Alkylierung nur bei 3- und 4-Dimethylamino-Derivaten in gleicher Weise verläuft; bei einer Dialkylaminogruppe in 2-Stellung führt sie zum 2-Trialkylammoniumsalz. Offensichtlich spielen hier neben sterischen Einflüssen bei der Protonierung bzw. Alkylierung dieser bifunktionellen Moleküle sowohl die Ladungsdichte der beiden Stickstoffatome als auch die Stabilität der resultierenden Ionen eine Rolle.

Taddei et al. /21/ haben versucht, eine Aussage über die relative Stabilität der durch Protonierung bzw. Alkylierung von Dimethylaminopyridinen entstehenden Ionen zu machen, indem sie ihre relativen Energien berechneten. Die Ergebnisse zeigen auch hier, daß außer beim 2-Dimethylaminopyridin Alkylierung und Protonierung am heterocyclischen Stickstoff zu stabileren Produkten führen.

Das entgegengesetzte Reaktionsverhalten des N-Methylpyrrolinochinolins 54b führe ich hauptsächlich auf die weitgehende Planarität des Moleküls zurück. So hat bei 31a die freie Drehbarkeit der Dimethylaminogruppe einen relativ großen Abschirmungseffekt zur Folge, der beim Pyrrolin-Derivat abgeschwächt ist, so daß hier bevorzugt am Chinolinstickstoff alkyliert wird.

8.2.2 Oxidation mit DDQ

Zur Dehydrierung von Hydroaromaten sind verschiedene Oxidationsmittel angegeben, z.B. N-Bromsuccinimid, Mangandioxid oder Dichlordicyanbenzochinon. Ich wählte zur Synthese des 1H-Pyrrolo [2,3-b]chinolins 87 Dichlordicyanchinon (DDQ) in Dioxan und erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt in 35 proz. Ausbeute.



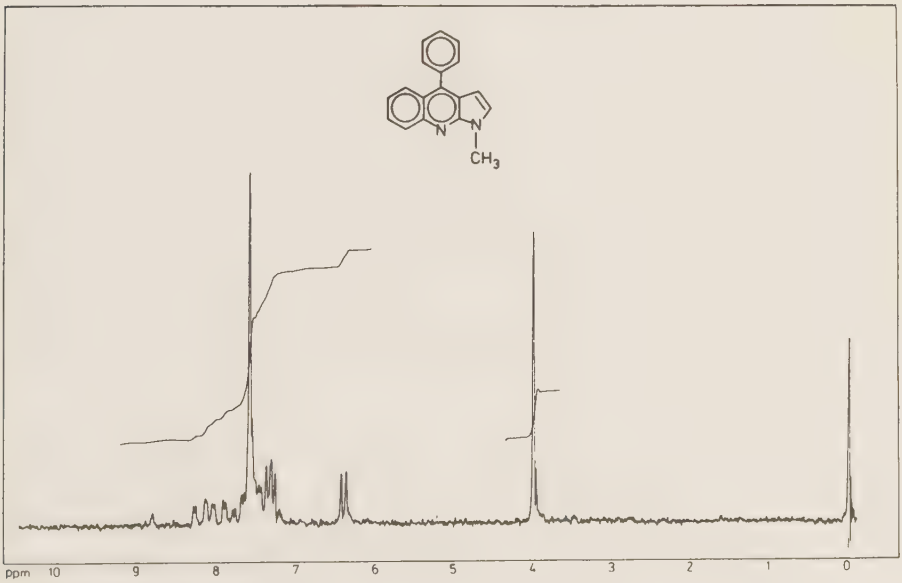


Abb. 2o: ^{1}H-NMR-Spektrum von 87 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 87 ist das Signal der N-CH_3-Gruppe um o.87 ppm gegenüber der Dihydroverbindung tieffeldverschoben. Charakteristisch ist ein Dublett bei 6.43 ppm (J=3.5Hz) für das ß-ständige Methinproton.
Auch die übrigen Spektren und Analysen wie IR (162o cm^{-1}-C=C), UV (bathochrome Verschiebung gegenüber 54b um 17 nm) und MS (M^{+}258) bestätigen diese Struktur.

9. Synthese heterocyclisch anellierter Pyridin- und Chinolin-Derivate

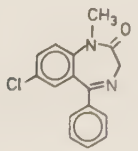
Da sich o-Aminobenzophenone mit Acetamidacetal bzw. Pyrrolidonacetal zu Amino- bzw. Pyrrolinochinolinen umsetzen ließen, versuchte ich dieses Verfahren zur Synthese heterocyclisch anellierter Pyridin- und Chinolin-Derivate zu verwenden, indem ich von heterocyclischen Aminoketonen ausging.

9.1 Synthese von Thieno[2,3-b]pyridin-Derivaten

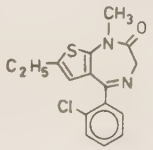
Eine naheliegende Überlegung in diesem Zusammenhang war, den Anilinteil des Aminobenzophenons gegen das in seiner Reaktivität vergleichbare Aminothiophen auszutauschen*.

---

*Für einen solchen Austausch sprechen auch pharmakologische Aspekte, da die Wirkung von Arzneistoffen beim Auswechseln des Benzolringes gegen Thiophen verstärkt bzw. einzelne Komponenten des Wirkungsspektrums modifiziert werden können: So weist z.B. das Thienodiazepin-Derivat Clotiazepam gleiche anxiolytische Eigenschaften wie Diazepam auf, ist diesem jedoch in der antikonvulsiven Wirkung mehrfach überlegen /51a/.

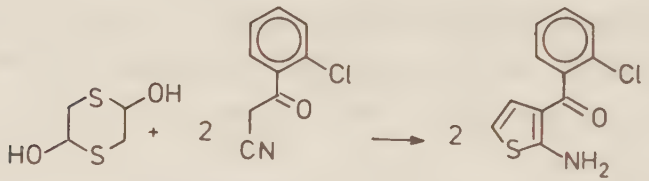


Diazepam (Valium®)



Clotiazepam (Trecalmo®)

Eine solche Ausgangsverbindung ist das von Hromatka und Binder /51b/ beschriebene, aus 2-Chlorbenzoylacetonitril und 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian gut zugängliche 2-Amino-3-(2-chlorbenzoyl)-thiophen 88:



88

Die Umsetzung von 88 mit reinem Amidacetal 28 verlief jedoch nicht so glatt, wie ich aufgrund der Benzol/Thiophen-Analogie erwartet hatte.

Ich erhielt nach längerem Rückflußerhitzen nur das Amidin 89, dünnschichtchromatographisch ließ sich außerdem noch ein zweites Produkt nachweisen, das später als das Thienopyridin 9o identifiziert wurde. Der Ringschluß von 89 zum 2-Dimethylamino-4-(2-chlorphenyl)-thieno[2,3-b]pyridin 9o gelang dann aber nach längerem Erhitzen in Gegenwart von Natriumethanolat (52%).

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erkennt man die charakteristischen Thiophen-Dubletts bei 6.77 ppm (J_1=6Hz,H-5) bzw. 7.o ppm (J_2=6Hz,H-6), sowie das Singulett des Pyridinprotons bei 6.53 ppm; das Singulett bei 3.2 ppm entspricht den sechs Protonen der NMe_2-Gruppe (Abb. 21).

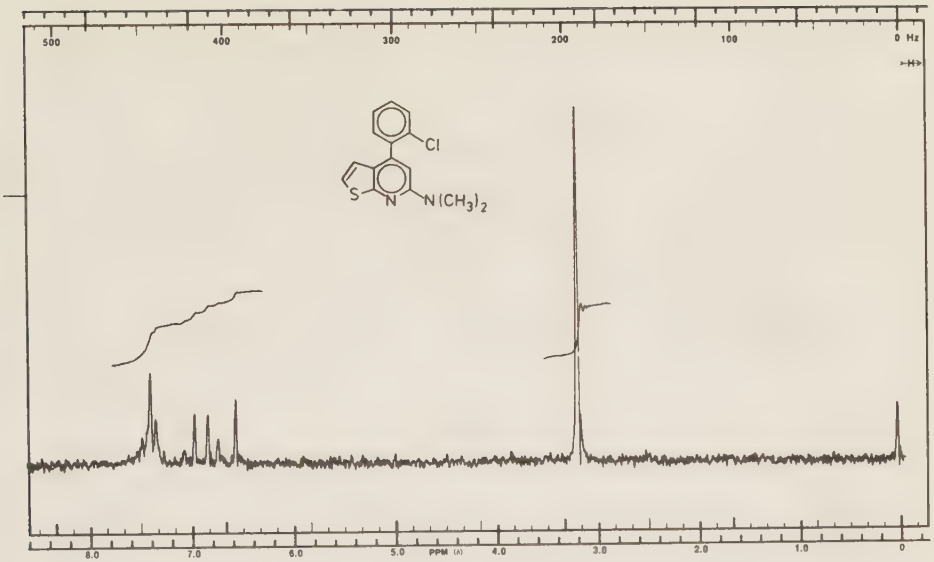
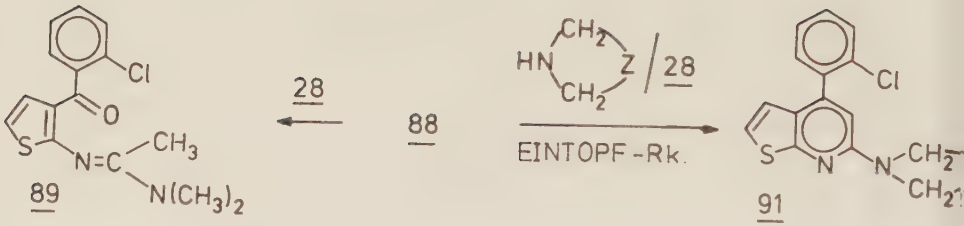
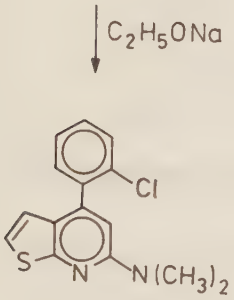
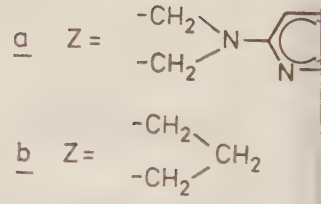


Abb. 21: ^{1}H-NMR-Spektrum von 9o in $CDCl_3$

Daraufhin setzte ich 88 mit Piperidino- bzw. 4-(2-Pyridyl)-piperazino-acetamidacetal (durch Erhitzen von 28 mit den entsprechenden Aminen darstellbar, vgl. Allgemeine Vorschrift C) um und erhielt die Thieno[2,3-b]pyridine 91a und 91b.
Die Ausbeuten lagen auch hier mit 42% (91b) bzw. 32% (91a) niedriger als bei den Modellreaktionen mit 2-Amino-5-chlorbenzophenon (44-53%).





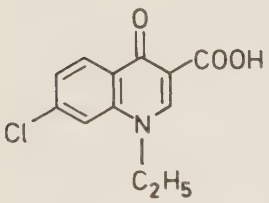


Die Gruppe der Thieno[2,3-b]pyridine ist wegen ihrer engen (sterischen und elektronischen) Verwandtschaft zu den Chinolinen pharmakologisch interessant. So führte die bioisostere* Modifikation der antibakteriell wirksamen 4-Chinolon-3-carbonsäure 92 zur 4-Oxo-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure 93;

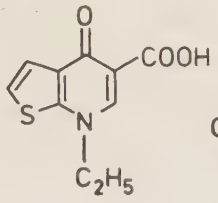
---

*In Erweiterung der Definition Langmuirs und Erlenmeyers, die Isostere als Atome, Ionen oder Moleküle bezeichnen, bei denen Anzahl und Anordnung von Elektronen gleich sind, wurde von Friedmann für die molekulare Pharmakologie der Begriff der "Bioisosterie" eingeführt. Dazu gehören Verbindungen, die nach isosterer Modifikation von funktionellen Gruppen oder Ringsystemen eine gleiche oder entgegengesetzte Aktivität entfalten /52/.

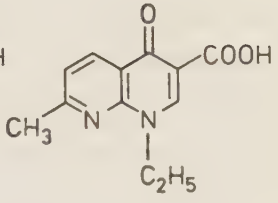
ein Bioisosteres von beiden Verbindungen ist die bei Harnwegsinfektionen eingesetzte Nalidixinsäure 94.



92

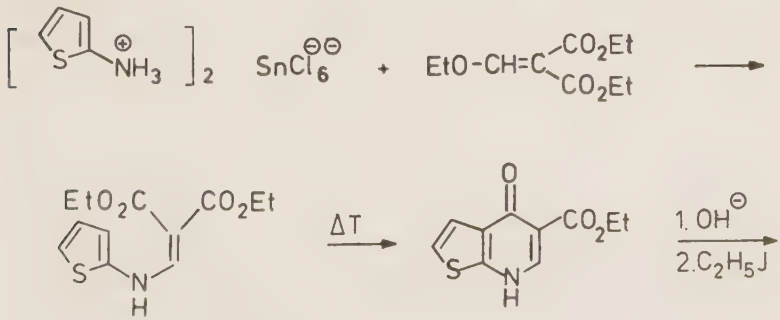


93



94

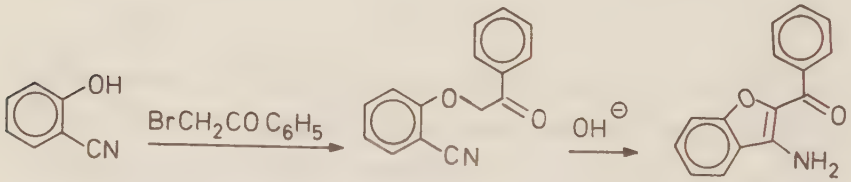
Als Beispiel für eine beschriebene Thieno[2,3-b]pyridin-Synthese möchte ich die Darstellung von 93 anführen; hierbei wird, ausgehend von 2-Thienylammoniumhexachlorostannat* mit Ethoxymethylenmalonester der α-Carbethoxy-ß-2-thienylaminoacrylsäureester hergestellt, der sich thermisch zum 4-Oxo-thieno-[2,3-b]pyridin-5-carbonsäureester cyclisieren läßt (Verfahren nach Gould-Jacobs). Hydrolyse des Esters und Alkylierung liefern 93 /53/.



*die freie Base polymerisiert.

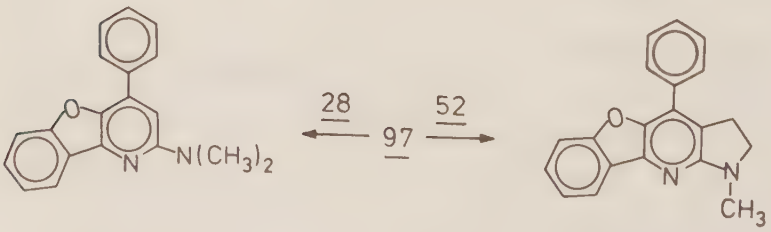
9.2 Synthese von Benzofuro[3,2-b]pyridin- sowie Benzofuro[3,2-b]-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-e]pyridin-Derivaten

Ich versuchte nun 3-Amino-2-benzoylbenzo[b]furan 97 als Ausgangssubstanz zur Synthese eines Benzofuro[3,2-b]pyridins einzusetzen. 97 ließ sich aus 2-Hydroxyphenylcyanid 95 und Phenacylbromid sowie nachfolgender Cyclisierung des 2-Cyanophenylethers 96 gewinnen /54a/:



95 96 97

Die Umsetzung von 97 mit 28 zum 2-Dimethylamino-4-phenylbenzofuro[3,2-b]pyridin 98 gelang in einem Schritt in 62% Ausbeute. Die analoge Reaktion, mit 52 durchgeführt, führte zum 1-Methyl-4-phenyl-benzofuro[3,2-b]-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-e]pyridin 99 in einer Ausbeute von 55%.



98 99

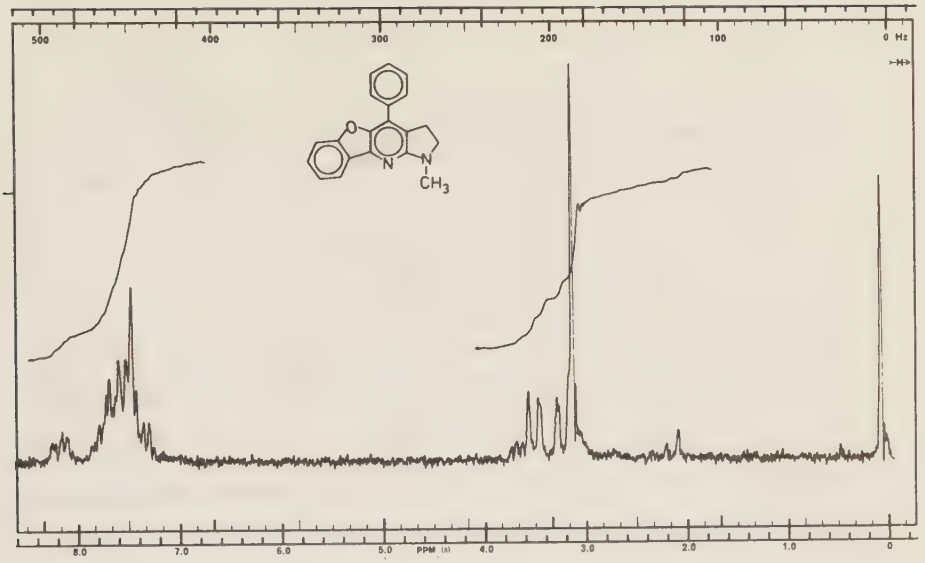
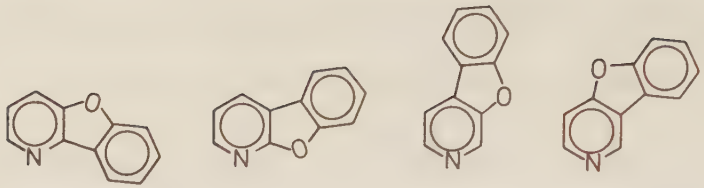


Abb. 22: ^{1}H-NMR-Spektrum von 99 in $CDCl_3$

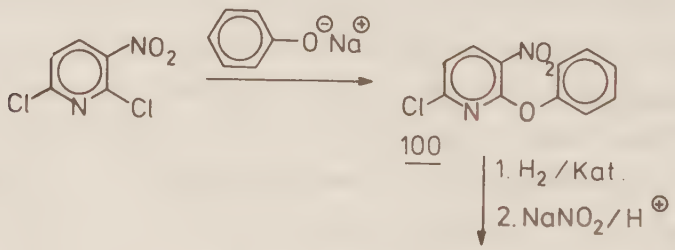
Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 99 zeigt für die Protonen des Pyrrolinrings ein A_2B-Muster, dessen Signale (von 2.93 bis 3.73 ppm) z.T. vom Singulett der N-CH_3 Protonen überlagert werden. Neben einem Multiplett von 7.17 bis 7.83 ppm für acht aromatische Protonen erscheint das Doppeldublett des H-9-Wasserstoffs; die Tieffeldverschiebung nach 8.13 ppm (J=8Hz) ist als Folge eines Anisotropieeffektes anzusehen.

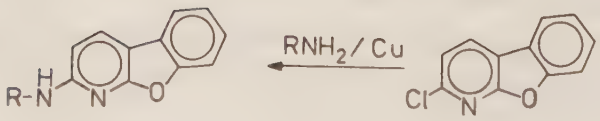
Während für die isomeren Benzofuro[2,3-c]- und [3,2-c]pyridine analgetische und analeptische Eigenschaften angegeben werden, ist das [2,3-b]Isomere antiviral /54b/ wirksam.



[3,2-b] [2,3-b] [2,3-c] [3,2-c]

Unter den wirksamsten Vertretern dieser Substanzklasse befinden sich auch 2-Aminobenzofuropyridine, die sich nach einem wenig ergiebigen Verfahren aus 2,6-Dichlor-3-nitropyridin darstellen lassen: Mit Natriumphenolat entsteht der Phenylether 100, dessen Nitrogruppe katalytisch hydriert wird; nach Diazotierung und Cyclisierung zum 2-Chlor-benzofuro[2,3-b]pyridin wird ein aliphatisches Amin durch Erhitzen mit Kupferpulver eingeführt /55/.

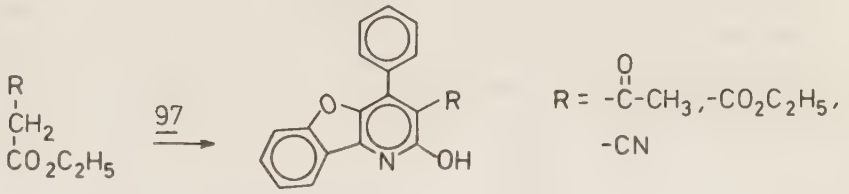




R = -n-C_4H_9

R = -$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$

Von den Benzofuro[3,2-b]pyridinen weiß man wenig. 1981 wurden von Vaidya /54b/ und Mitarbeitern ein Verfahren zur Synthese dieses heterocyclischen Systems durch Friedländerreaktion angegeben:

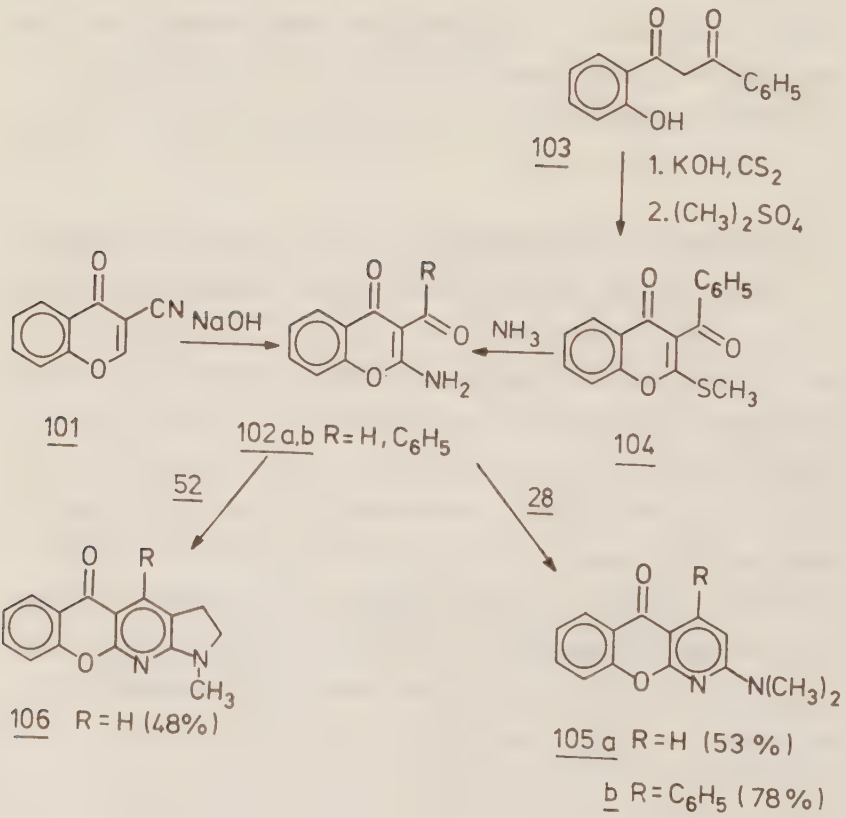


Methoden zur Synthese von Benzofuro[3,2-b]pyrrolo[2,3-e]pyridinen sind nach meiner Kenntnis in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

9.3 Synthese von [1]Benzopyrano[2,3-b]pyridin- bzw. [1]Benzopyrano[2,3-b]-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-e]pyridin-Derivaten

Für die Synthese von Azaxanthonen boten sich die Aminocarbonylverbindungen 1o2a und 1o2b an. Der Aldehyd ist nach Pedersen und Heitzer /56/ leicht durch Erhitzen von 4-Chromon-3-carbonitril 1o1 in Natronlauge zu gewinnen. Das Benzoyl-Derivat 1o2b läßt sich nach einer von G. Rademacher /57/ ausgearbeiteten Vorschrift darstellen, wonach 2-Hydroxy-dibenzoylmethan 1o3 in wässriger Kalilauge mit Schwefelkohlenstoff und Dimethylsulfat zum 3-Benzoyl-2-methylthio-4-chromon 1o4 umgesetzt wird; die Aminolyse liefert dann 1o2b.

Die so gewonnenen Ausgangsverbindungen 1o2a und 1o2b wurden mit 28, 1o2 und 52 zu 1o5a und 1o5b sowie zu 1o6 umgesetzt. 1o2b wurde wegen der schlechten Löslichkeit in Alkohol, abweichend vom bisherigen Verfahren, ohne Lösungsmittel mit überschüssigem Reagenz erwärmt. Dabei ließ sich die Bildung einer Zwischenstufe - des Amidins - in Form eines sich wieder auflösenden Niederschlages beobachten.



Als Beispiel für ein ^{1}H-NMR-Spektrum dieses Ringsystems möchte ich das Spektrum von 1o5a beschreiben.

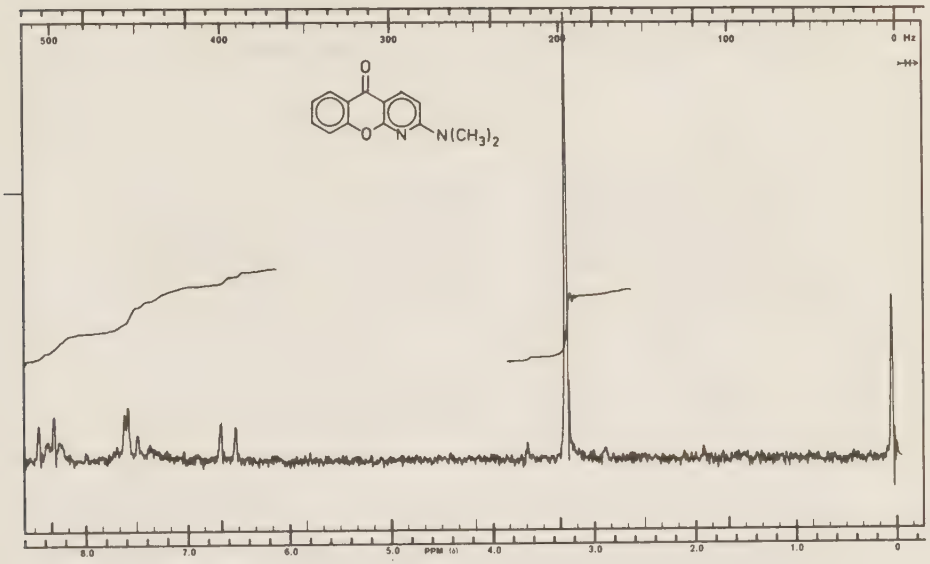
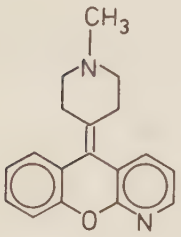


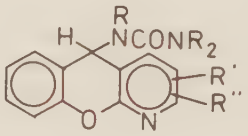
Abb. 23: ^{1}H-NMR-Spektrum von 1o5a in $CDCl_3$

Die $N(CH_3)_2$-Protonen erkennt man als Singulett bei 3.1 ppm. Die Signale der Protonen in Position 3 und 4 zeigen ein AB-Muster,nämlich ein Dublett bei 6.93 ppm (H-3,J=9Hz) sowie ein Dublett bei 8.33 ppm (H-4,J=9Hz), das zusammen mit dem aufgespaltenen Dublett des zweiten, zur CO-Gruppe periständigen Wasserstoffatoms erscheint. Die übrigen aromatischen Protonen werden durch ein Multiplett von 7.17 bis 7.83 ppm wiedergegeben.

Darstellung und Eigenschaften von 1-Azaxanthonen sind in mehreren Laboratorien untersucht worden; bei einigen Vertretern dieses Systems hat man bronchodilatatorische (1o7) /58/ und sekretionshemmende Wirkungen (1o8) /59/ gefunden, z.B.:



107



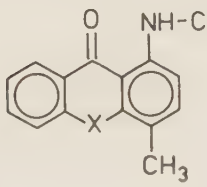
108

1-Azaxanthone mit einem linear anellierten Dihydropyrrolring dagegen, wurden bisher noch nicht beschrieben.

9.4 Synthese tetracyclischer Aminochinolin- bzw. pentacyclischer Pyrrolinochinolin-Derivate

Für die Synthese höhergliedriger Heterocyclen ging ich von 2',6-verbrückten Aminobenzophenonen aus; 1-Aminoanthrachinon 111d, 1-Aminoxanthon 111a und 1-Aminothioxanthon 111b bzw. das Sulfon 111c erschienen mir als geeignete Ausgangssubstanzen. Bei einigen Derivaten dieser tricyclischen Aminocarbonylverbindungen hat man physiologische Wirkungen gefunden. Erwähnt seien die basisch substituierten Xanthone (Miracil A) und Thioxanthone (Miracil D), die bei der Therapie der Bilharziose

eine Rolle spielen. Zusätzlich zu diesen seit 35 Jahren bekannten antiparasitären Eigenschaften, hat man in jüngster Zeit beim Miracil D ("Lucanthon") bei experimentell induzierten Tumoren eine antineoplastische Wirkung festgestellt /6o/.



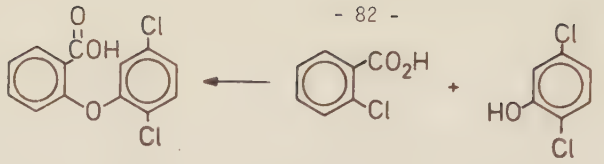
X = O MIRACIL A

X = S MIRACIL D.

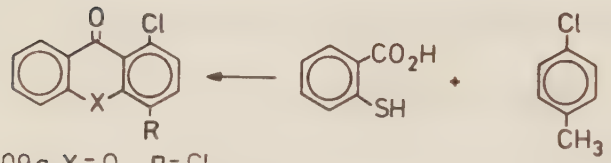
LUCANTHON

Außerdem wurden Aminoxanthone und -thioxanthone von Eiden und Mitarbeitern zur Darstellung von Xantheno /61/ und Thioxantheno-1,4-diazepinen /62/ eingesetzt; einige dieser Verbindungen zeigten eine - allerdings schwache - sedierende Wirkung.
Das in Ring A hydrierte 1-Aminothioxanthon 115 sowie das 1-Aminoanthrachinon 111d stammen aus einer industriellen Herstellung.
Die anderen Ausgangsverbindungen wurde nach folgenden Verfahren hergestellt (siehe Schema S. 82).

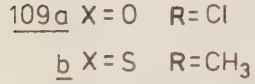
111a /61/: Aus 2-Chlorbenzoesäure und 2,5-Dichlorphenol entsteht 2,5-Dichlordiphenylether-2-carbonsäure, die unter Säureeinfluß zum 1,4-Dichloracridon 1o9a cyclisiert (Route A).



Route A

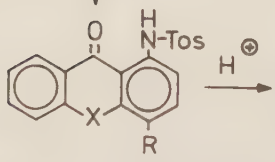


Route B



109a X = O R = Cl

b X = S R = CH_3

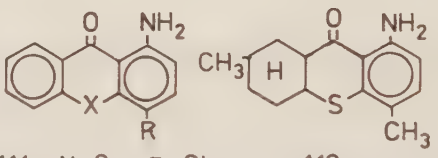


110a X = O R = Cl

b X = S R = CH_3

Ox. | Route C

c X = SO_2 R = CH_3



111a X = O R = Cl

b X = S R = CH_3

c X = SO_2 R = CH_3

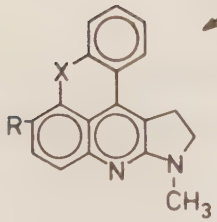
d X = CO R = H

112

28

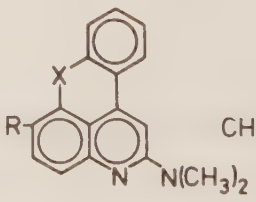
52

28



114a X = O R = Cl

b X = S R = CH_3



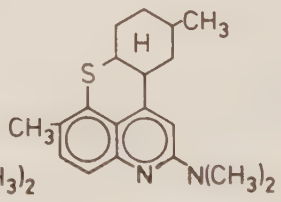
113a X = O R = Cl

b X = S R = CH_3

c X = SO_2 R = CH_3

d X = CO R = H

e X = CN, OH R = H



115

111b /62/: Aus Thiosalicylsäure und 4-Chlortoluol bildet sich in konzentrierter Schwefelsäure das 1-Chlor-4-methylthioxanthon 1o9b sowie dessen Isomeres (4-Chlor-1-methylthioxanthon), das sich durch Extrahieren mit Alkohol abtrennen läßt (Route B).

Die 1-Chlorxanthone bzw.-thioxanthone lassen sich mit Tosylamid zu den Sulfonamid-Derivaten 11oa bzw. 11ob umsetzen, die zu den Aminoverbindungen 111a, 111b und 111c hydrolysiert werden können. 11ob kann zur Darstellung des Sulfons (Route C) mit Wasserstoffperoxid/Eisessig zu 11oc oxidiert werden /62/.

Umsetzung mit Amidacetalen

Ich erhitzte nun 1-Aminoanthrachinon 111d mit 28 und erhielt das Naphthochinolin 113d*; trockenes Pyridin als Lösungsmittel ergab hier die beste Ausbeute (75%). Von 113d wurde das Derivat 113e hergestellt. Die Darstellung des Oxims 113e gelingt mit Hydroxylamin und Natriumalkoholat in Dioxan/Ethanol.
Das 2-Dimethylamino-6-methyl-[1]benzothiopyrano[4,3,2-d,e]-chinolin 113b sowie dessen Sulfon 113c erhielt ich nach Umsatz von 111b bzw. 111c mit 28 nach der Allgemeinen Vorschrift B.

Schwieriger war die Synthese des Hexahydrothiopyranochinolins 115 aus 112 und 28; ich erhielt hier nur eine Ausbeute von 27%. Versuche zur Optimierung konnte ich wegen Mangel an Ausgangsverbindung nicht durchführen.

---

*von M. Dürr beschrieben

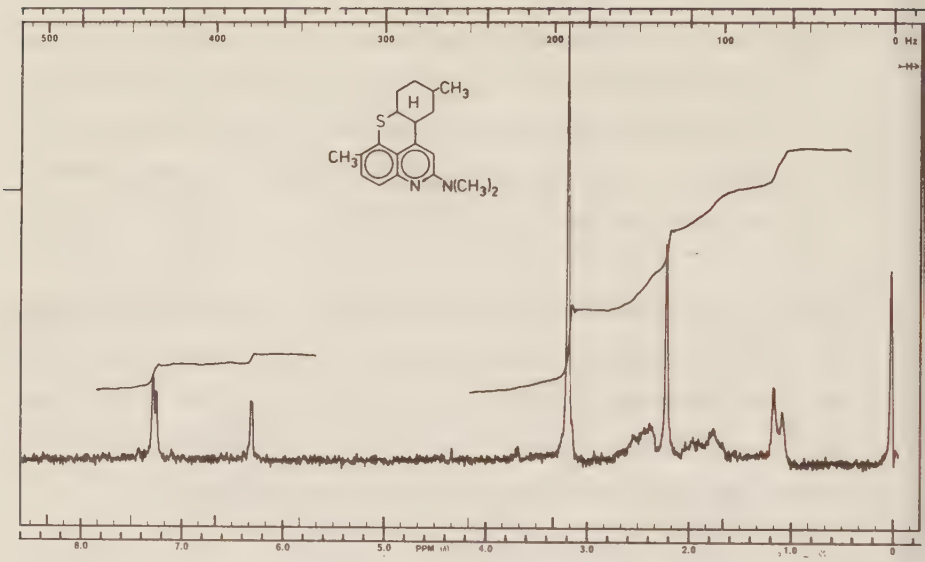


Abb. 24: ^{1}H-NMR-Spektrum von 115 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 115 sind die Methylgruppen durch das Signal bei 1.1 ppm (d,J=6Hz,3H,aliphat.), 2.3 ppm (s,3H,aromat.) und 3.2 ppm (s,6H,NMe_2) zu erkennen. Die Multipletts von 1.56-2.1 ppm (4H) bzw. von 2.33-2.79 ppm (4H) sowie das von 3.26-3.8 ppm (1H) sind den Protonen des Cyclohexanringes zuzuordnen. Im aromatischen Bereich liegt das charakteristische H-1-Singulett bei 6.35 ppm und ein Dublett für die Benzolringprotonen bei 7.16-7.36 ppm (Abb. 24).

Niedrigere Ausbeute ergab auch die Umsetzung von 111a mit 28 zum Benzopyranochinolin 113a. Als ich jedoch die Reaktion nach der Amidinbildung abbrach (nach etwa 6h) und das gebildete Öl in Gegenwart von Natriumhydrid erhitzte, erhielt ich 113a in einer Ausbeute von 84%.

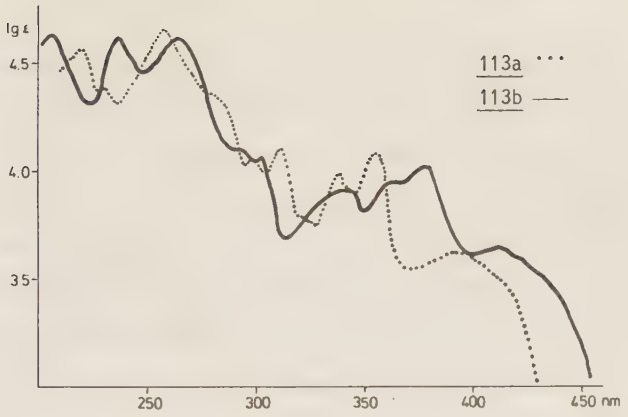
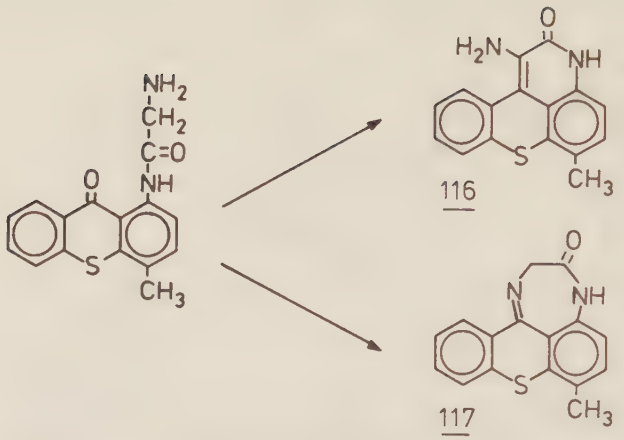


Abb. 25: UV-Spektren von 113a und 113b in MeOH

Die UV-Spektren von 113a und 113b sind von Profil und Bandenintensität her ähnlich, jedoch sind die Maxima des Thioxanthon-Derivates um ca. 2o nm bathochrom verschoben (Abb. 25).

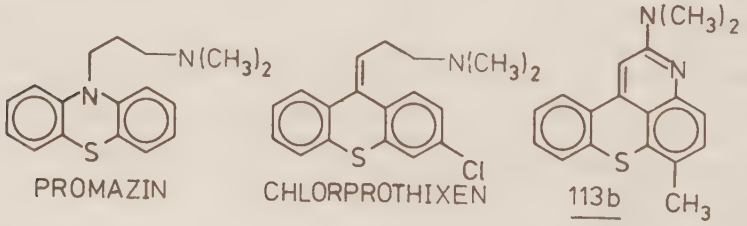
Schließlich erhielt ich auch beim Umsatz von 111a und 111b mit Pyrrolidonacetal 52 die Pyrrolinochinolin-Derivate 114a (46%) und 114b (4o%). Zur Darstellung von 114b mußte wiederum in Gegenwart von Natriumhydrid cyclisiert werden. Beide Ringsysteme sind bisher noch nicht dargestellt worden.

[1]Benzopyrano[4,3,2-d,e]chinolin-Derivate wurden von Koelsch und Lucht /63/ 1949 aus 1-Aminoxanthon und Malonester dargestellt (Camps-Reaktion). Das Benzothiopyran-Analoge beschrieben Eiden und Dusemund /62/; dabei entstand 116 als Nebenprodukt (8%) bei der Cyclisierung von 1-Amino-acetaminothioxanthon zum Thioxantheno-1,4-diazepin 117.



Abschließende Bemerkung

Beim Vergleich der Struktur* psychopharmakologisch wirksamer Phenothiazine und Thioxanthene mit der von mir dargestellten Verbindung 113b fallen Ähnlichkeiten auf:



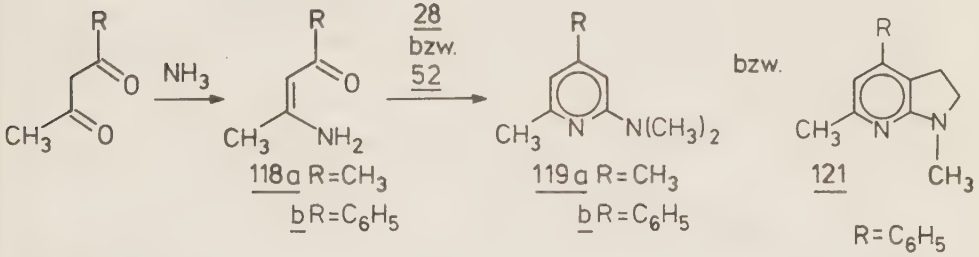
113b und das Sauerstoffanaloge 113a werden z.Zt. von der Firma Thiemann Arzneimittel, Waltrop, eingehender untersucht. Die Ergebnisse stehen noch aus.

---

*Die Seitenkette soll dabei nach Untersuchungen von M. Wilhelm und R. Kuhn /64/ eine dem Grundgerüst angenäherte Konformation annehmen.

1o. Synthese von Pyridin- und Pyrrolinopyridin-Derivaten

Mit den bei der Herstellung von Chinolin- und heterocyclisch anellierten Pyridin-Derivaten gewonnenen Erfahrungen versuchte ich nun, 2-Aminopyridine bzw. Pyrrolino[2,3-b]-pyridine zu synthetisieren. Als Ausgangsverbindungen verwendete ich die Enaminoketone 118a und 118b, die sich aus Acetylaceton sowie Benzoylaceton in einfacher Weise durch Erhitzen mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung darstellen lassen.



Bei der Umsetzung des 2-Amino-penten(2)-ons 118a mit dem Amidacetal 28 entstand, dünnschichtchromatographisch nachweisbar, ein Reaktionsprodukt, das sich jedoch von der Ausgangsverbindung weder durch Ausschütteln noch durch Kolonnendestillation abtrennen ließ, wie das ^{1}H-NMR-Spektrum der höchstsiedenden Fraktion (Sp. 8o-95°C/12 Torr) zeigt:

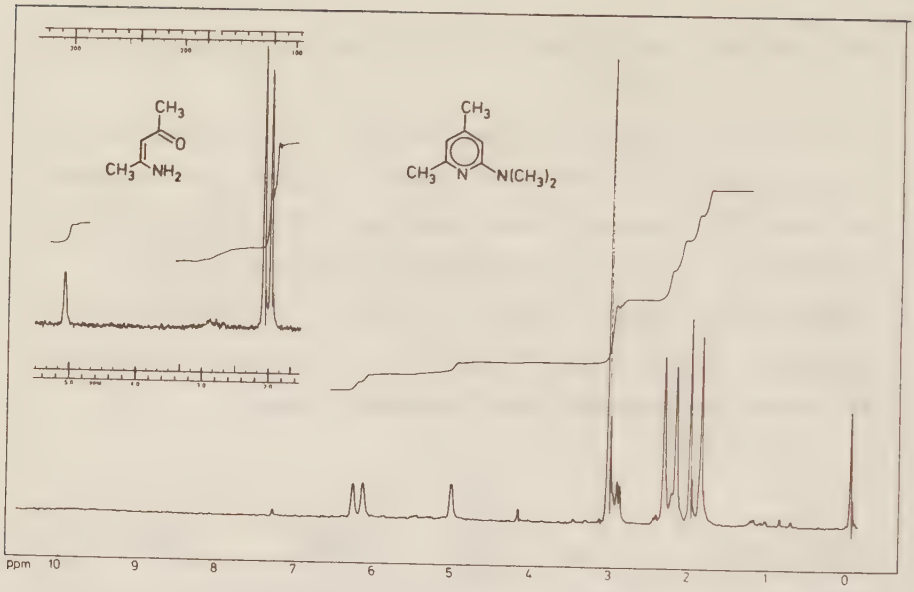
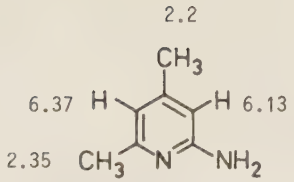


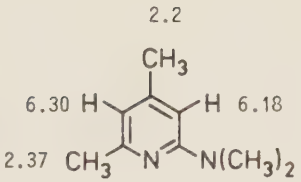
Abb. 26: ^{1}H-NMR-Spektrum von 119a in $CDCl_3$

Das Vorliegen des Aminopentenons 118a ist durch die Singuletts der Methylprotonen bei 1.93 bzw. 2.03 ppm zu erkennen sowie durch das Signal des olefinischen Wasserstoffatoms bei 5.0 ppm. Das Reaktionsprodukt läßt sich als Pyridin-Derivat 119a durch das Singulett der Dimethylaminogruppe bei 3.06 ppm identifizieren, ebenso durch das H-3-Proton, das charakteristisch bei 6.18 ppm absorbiert; der Wasserstoff in Position 5 wird als Singulett bei 6.3 ppm aufgezeichnet.

Die hier gemessenen Werte des Pyridin-Derivates 119a stimmen gut mit den Literaturwerten des 2-Amino-4,6-lutidins überein:

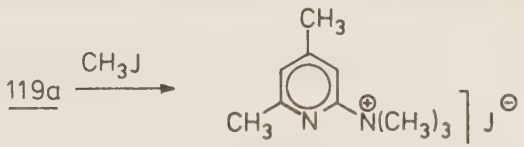


2-Amino-4,6-lutidin



119a (ppm-Werte)

Da die Abtrennung von 118a nicht gelang, versetzte ich das Destillationsgemisch mit Methyliodid im Überschuß und ließ 12 Stunden stehen. Dabei blieb die Ausgangssubstanz gelöst und es kristallisierte ausschließlich das Pyridylammoniumiodid 12o aus (Ausbeute 23%).



120

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 27) zeigt für die beiden ringgebundenen Methylgruppen ein Singulett bei 2.57 ppm, ebenso für die drei Aminomethylgruppen bei 3.93 ppm. Das Verhältnis der Intensitäten beträgt 2:3 und beweist - wie beim Aminochinolin 31a - die Methylierung der Dimethylaminogruppe. Die Protonen in Position 3 und 5 absorbieren infolge der Ammoniumsalzbildung bei tieferem Feld, nämlich bei 8.o3 bzw. 7.2 ppm.

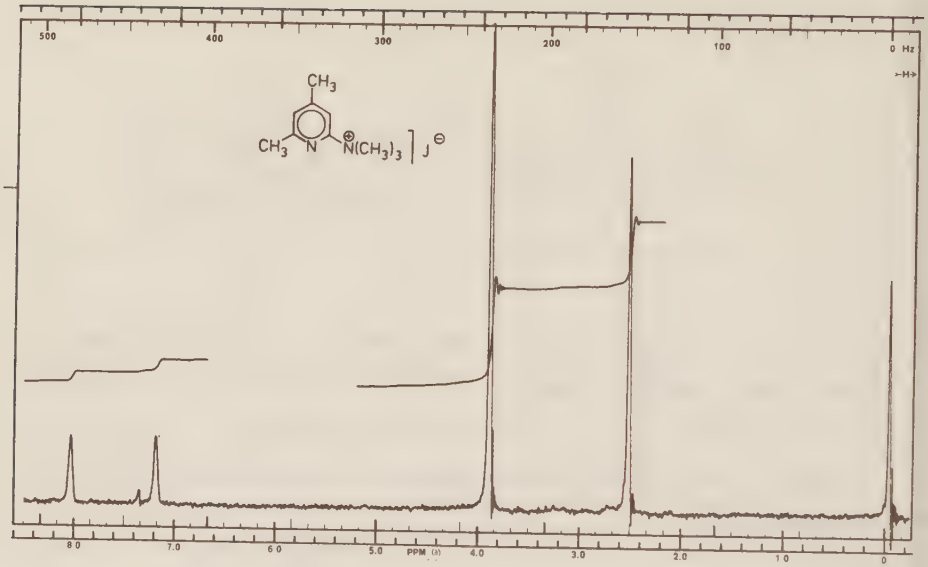


Abb. 27: ^{1}H-NMR-Spektrum von 12o in $CDCl_3$

Die Umsetzung von 3-Amino-1-phenylbuten(2)-on(1) 118b mit 28 ergab in einer Ausbeute von 59% das 2-Dimethylamino-6-methyl-4-phenylpyridin 119b. Zur Abtrennung von der Ausgangsverbindung extrahierte ich 119b mit Ether aus dem Reaktionsgemisch. Das Pyridin-Derivat 119b erhielt ich dann nach Vakuumdestillation in Form farbloser Kristalle.

Schließlich setzte ich noch 118b mit Pyrrolidonacetal 52 um. Hierbei hat sich nach erfolgter Amidinbildung (nach ca. 4 Std; DC-Kontrolle) Erhitzen in Dioxan unter Zusatz von Natriumhydrid bewährt. Zum Pyrrolino[2,3-b]pyridin 121 gelangte ich dann nach dem bei 119b beschriebenen Reinigungsverfahren (44%).

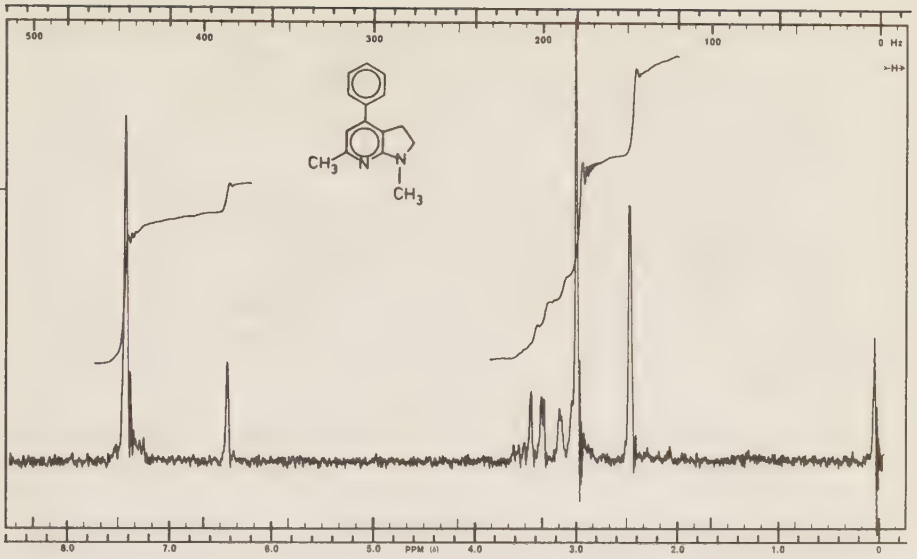
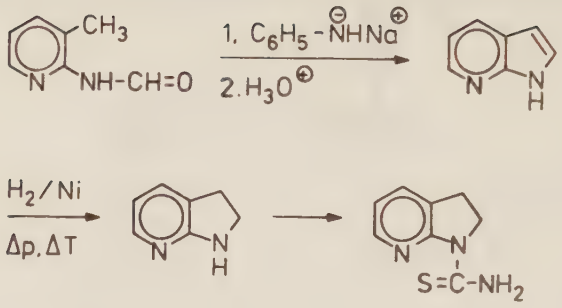


Abb. 28: ^{1}H-NMR-Spektrum von 121 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 121 entsprechen die Singuletts bei 2.43 und 2.97 ppm den beiden Methylgruppen am Pyridin- und Pyrrolidinring. Bei 2.7-3.65 ppm liegt das Multiplett der Aliphatenprotonen.

Das Pyridinproton erscheint als Singulett bei 6.47 ppm, und die Phenylprotonen werden als zentriertes Multiplett bei 7.4 ppm (5H) registriert (Abb. 28).

Das N-Thiocarboxamid des Pyrrolino[2,3-b]pyridins 122 hat eine ausgeprägte antisekretorische Wirksamkeit, wie D. Beattie und Mitarbeiter /65/ 1977 zeigten. Zur Synthese des Grundkörpers wurde 2-Formamido-3-picolin nach dem Madelungverfahren zum Pyrrolo[2,3-b]pyridin cyclisiert (52%) und dieses unter Druck bei 2oo°C in Dekalin mit einem Nickelkatalysator hydriert.



122

11. Pharmakologische Prüfung

Die Substanzen 31a-31c, 46c, 53a, 54a, 78, 9o, 91a, 98, 113a, 113b, 114b, 115 sowie 119b wurden in einem vorläufigen Screening an NMRI-Mäusen auf zentrale Wirksamkeit geprüft. Folgende Testmethoden wurden zur Beurteilung der zu untersuchenden Verbindungen benutzt:

1. Beeinflussung der Spontanmotilität
2. Beeinflussung der stimulierten Motilität
3. Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose
4. Reserpinantagonismus
5. Oxotremorinantagonismus
6. Antagonismus zur konvulsiven Wirkung von Pentetrazol

Einige Verbindungen, die sich zuvor in der Prüfung auf akute Toxizität im Dosisbereich bis 3oo mg/kg als untoxisch erwiesen hatten (Beobachtungszeitraum: 14 Tage), zeigten sedierende Eigenschaften (siehe Tabelle 4).

Insbesondere 113b (Wirkungseintritt nach ca. 2o Min.) führte zu einer signifikanten Hemmung der Spontanmotilität. In einer Dosierung von 1oo mg/kg per os wurde ein Zustand hochgradiger motorischer Antriebslosigkeit erreicht, der jedoch nicht wie z.B. bei neuroleptisch wirkenden Phenothiazinen von gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus begleitet war. 113b antagonisierte außerdem die erregende Wirkung von Amphetamin (5 mg/kg i.p.) und führte in Kombination mit Pentetrazol (75 mg/kg i.p., 3o Min. nach peroraler Gabe von 1oo mg/kg 113b) unter verstärkten tonisch-klonischen Krämpfen in allen Fällen zum sofortigen Tod der Versuchstiere. Neben 113b erweis sich 113a, in dem das Schwefelatom im Ring B durch Sauerstoff ersetzt und im Ring C statt einer Methylgruppe chlorsubstituiert ist, im Lichtschrankenkäfig als deutlich motilitätsmindernd. Obwohl sich die Wirkungsquotienten der Motilitätsmessung von 113a und 113b nicht sehr unterscheiden, ist 113b nach dem Beobachtungstest als die stärker sedierende der beiden Verbindungen anzusehen. Im Gegensatz zu 113b wurde bei 113a keine Verstärkung der Pentetrazoltoxizität festgestellt. Beide Verbindungen zeigten in der deutlich sedierend wirkenden Dosierung von 1oo mg/kg keine Beeinflussung der Barbituratnarkose; sie antagonisierten weder den Oxotremorin-Tremor oder die Salvation, noch die durch Tetrabenazin ausgelöste Miosis bzw. Katalepsie oder Hypothermie. 115, im Ring A hydriert, war trotz struktureller Ähnlichkeit mit 113b bis 3oo mg/kg unwirksam.

Von den übrigen Verbindungen reduzierten die 2-Amino-4-phenylchinoline 31a-31c, nicht aber 46c mit anderer Aminkomponente,

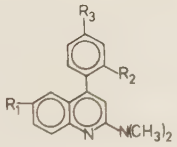
die Spontanmotilität. Einige 2-Amino-4-phenyl-chinoline sind bereits an anderer Stelle als neuroleptisch bzw. antidepressiv wirksam beschrieben /24b,66/. Wir konnten solche Wirkungen bei unseren Substanzen im geprüften Dosisbereich bis 3oo mg/kg nicht feststellen.

Tabelle 4: Spontanmotilität, gemessen an Mäusen im Lichtschrankenkäfig (modifiziert nach Dews /67/)

Substanz Nr.	Dosis mg/kg	Lösungsmittel bzw.Suspension	Wirkungsquotient nach min 3o	6o	9o	12o
31a	1oo	o.5% Traganth	o.67	o.62	o.61	o.58
31b	1oo	o.5% Traganth	o.77	o.8o	o.79	o.83
31c	1oo	o.5% Traganth	o.76	o.72	o.73	o.75
46c	1oo	Ol. Arach.	o.88	o.86	o.93	1.o3
53a	2oo	o.5% Traganth	o.76	o.85	o.88	o.93
91a	3oo	o.5% Traganth	o.98	1.18	1.19	1.18
113a	5o	Ol. Arach.	o.54	o.42	o.4o	o.39
	1oo	Ol. Arach.	o.34	o.27	o.29	o.32
113b	25	Ol. Arach.	o.88	o.78	o.76	o.78
	5o	Ol. Arach.	o.59	o.43	o.41	o.4o
	1oo	Ol. Arach.	o.17	o.18	o.2o	o.22
114b	1oo	o.5% Traganth	o.88	o.89	o.81	o.88

Substanzen, die in Tierversuchen geprüft wurden:

Grundstruktur:



31a: R_1=Cl;R_2,R_3=H

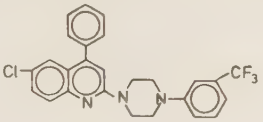
b: R_1;R_2=H;R_3=Cl

c: R_1,R_2=Cl;R_3=H

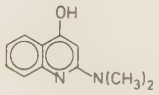
Austausch oder Eliminierung des anellierten Benzolrings

Substitution in 2,3,5 und 6-Stellung des Chinolins oder des Phenylrings in 4-Stellung

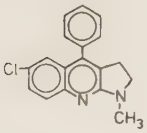
Austausch des Phenylrings in 4-Stellung



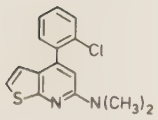
46c



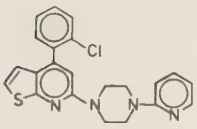
78



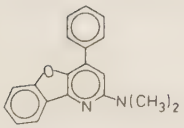
54a



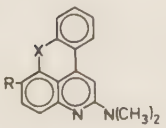
90



91a

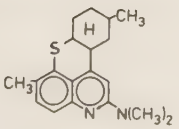


98

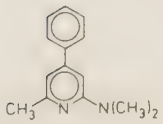


113a: X=O,R=Cl

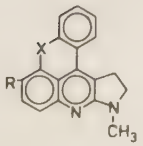
b: X=S,R=CH_3



115

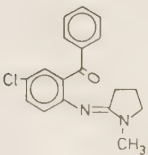


119b



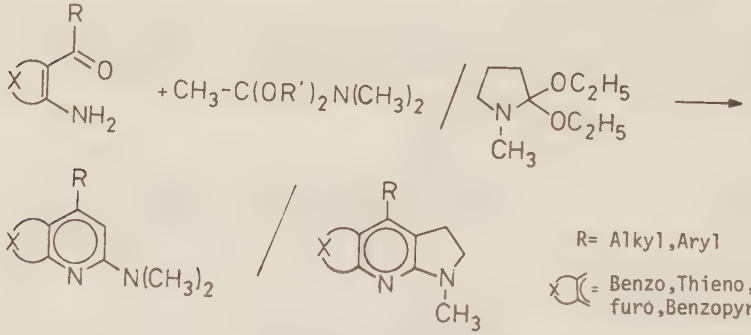
114b: X=S,R=CH_3

sowie 53a:



12. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese heterocyclisch anellierter 2-Aminopyridine und Pyrrolino[2,3-b]pyridine durch Ringschlußreaktionen von ß-Aminocarbonylverbindungen mit Acetamid- bzw. Pyrrolidonacetalen nach folgendem Schema:

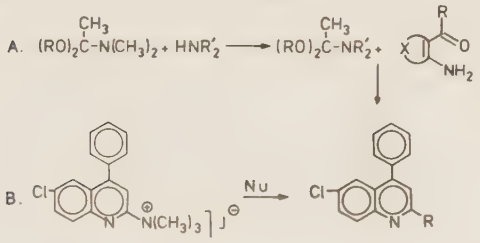


Die Reaktion der Acetale mit verschiedenen 2-Aminobenzophenonen wurde untersucht; dabei wurden Amidine als Zwischenprodukte isoliert, die sich mit Hilfe von Basen cyclisieren ließen. Versuche, die Reaktion durch Verwendung von Säureamid-Dimethylsulfat-Addukt zu vereinfachen, gelangen nicht. Das Reaktionsverhalten von 2-Dimethylaminochinolin und Pyrrolinochinolin wurde untersucht:

Beim 2-Dimethylaminochinolin führte die Alkylierung mit Methyliodid zum 2-Trimethylammoniumsalz und die Oxidation mit Wasserstoffperoxid zum 2-Chinolon. Das Pyrrolinochinolin wurde durch Methyliodid am Chinolinstickstoff methyliert; die Oxidation mit DDQ ergab hier das Pyrrolochinolin.

Der Austausch der 2-Dimethylaminogruppe gegen Nucleophile - also die Synthese verschieden 2-substituierter Chinoline -

ließ sich auf zwei Wegen erreichen: Entweder durch Reaktion von Dimethylaminoacetamidacetal mit höhersiedenden sek. Aminen und anschließender Umsetzung mit Aminoketonen (A) oder durch Reaktion des 2-Trimethylammoniumchinolins mit verschiedenen Nucleophilen (B).

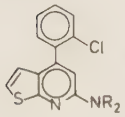


A. R=NR'_2

B. R=OH,OAlkyl,CN,N_3

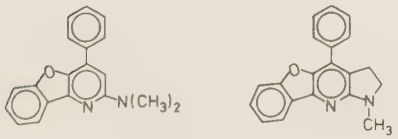
Durch Reaktionen heterocyclisch substituierter ß-Aminocarbonylverbindungen mit den genannten Acetalen wurden - oft in guten Ausbeuten - dargestellt:

a) Thienopyridine

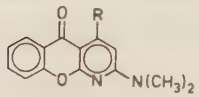


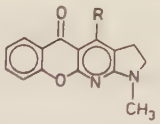
R = Alkyl, Alkylamino

b) Benzofuropyridine und -pyrrolinopyridine



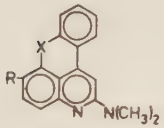
c) Benzopyranopyridine und -pyrrolinopyridine

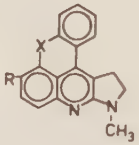




R = H, C_6H_5

d) Benzopyrano-, Benzothiopyrano- und Naphthochinoline und -pyrrolinochinoline

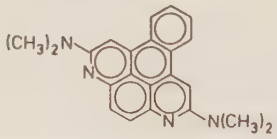




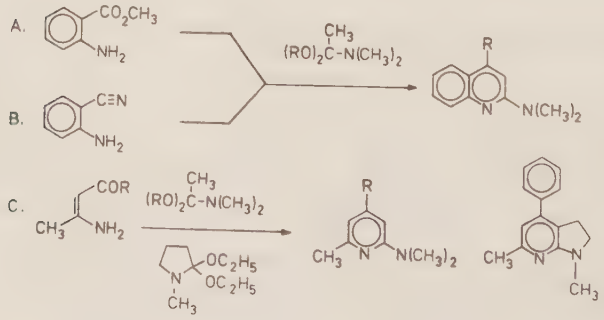
X=O,S,SO_2

R=Cl,CH_3

e) Dibenzophenanthrolin



Schließlich konnte noch gezeigt werden, daß die Cyclisierung mit Amidacetalen auch auf ß-Aminocarbonsäureester (A) und -nitrile (B) sowie Enaminoketone (C) übertragbar sind.



A. R=OH

B. R=NH_2

C. R=H,C_6H_5

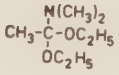
Ein Teil der Substanzen wurde auf pharmakologische Wirkungen untersucht, bei den Benzopyrano- und Benzothiopyranochinolinen wurden sedierende bzw. neuroleptische Eigenschaften gefunden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Formelverzeichnis

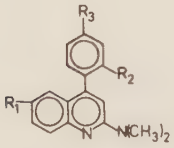
(Substanznummern fortlaufend) Die Zahlen unterhalb der Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil.

28



13, 18-21, 23ff, 43f, 48.5o, 7o, 71, 74, 78, 83f, 87, 9o; 111.

31



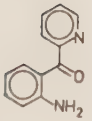
a R_1=Cl;R_2,R_3=H;13-19, 22f, 92-95; 113.

b R_1,R_3=H;R_3=Cl; 18f, 22, 92-95; 114

c R_1,R_2=Cl;R_3=H; 18f, 22, 92-95; 114

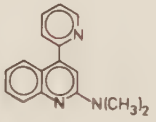
d R_1,R_2=H;R_3=CH_3; 18f, 23, 92-95; 115

38



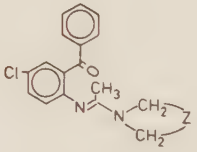
2o, 21; 1o6-1o8

39

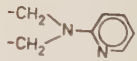


21, 22; 115

45

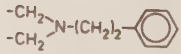


a Z =



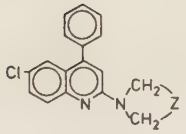
25, 26; 116

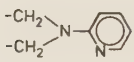
b Z =



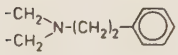
27, 28, 29; 117

46

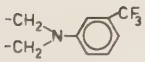


a Z = 

25, 26, 28; 116

b Z = 

27, 29; 118

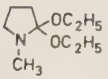
c Z = 

27, 28, 92-95; 118

d Z =

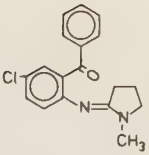
27; 119

52



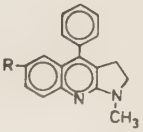
31ff, 39, 43, 74, 78, 85, 9o; 111

53a



31-36, 52, 92-95; 119

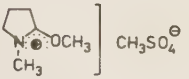
54



a R=Cl 32-36, 52; 12o

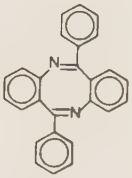
b R=H 32; 12o

66



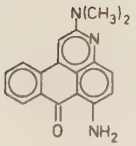
39-42; 11o

67



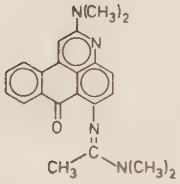
4o; 12o

70



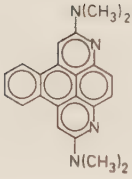
43, 121

71



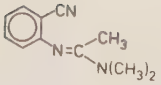
44ff, 52; 122

72

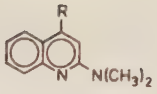


45f, 52, 122

75



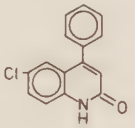
48f, 52; 123



76 R=NH_2 48ff, 52; 123

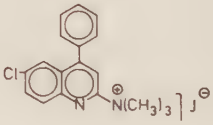
78 R=OH 5off, 92-95; 124

79



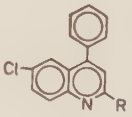
53, 57f; 124

83



56-6o, 64; 125

84



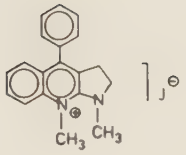
a R=OCH_3 58; 126

b R=OC_2H_5 58; 126

c R=CN 59; 127

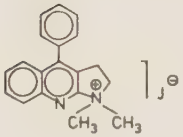
d R=N_3 59; 127

85



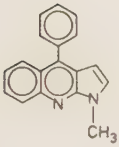
62-65; 128

86



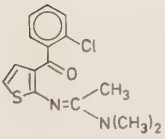
62-65; 129

87



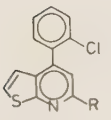
67, 68; 129

89



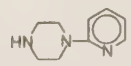
7o; 13o

90



R=N(CH$_3$)$_2$ 7o, 92-95; 13o

91

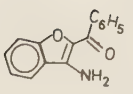
R = 

71, 92-95; 131

R=

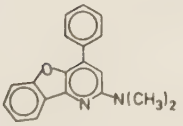
71;132

97



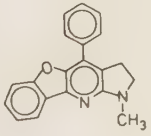
74; 1o8

98



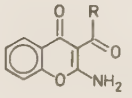
74, 92-95; 132

99



74; 133

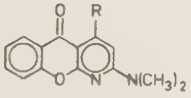
102



a R=H 77, 78; 1o9

b R=C$_6$H$_5$ 77, 78; 1o9

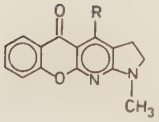
105



a R=H 78, 79; 133

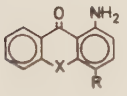
b R=C$_6$H$_5$ 78; 134

106



78; 134

111

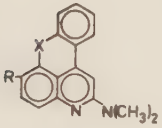


a X=O,R=Cl 8o-86; 1o9

b X=S,R=CH_3 8o-83; 1o9

c X=SO_2,R=CH_3 8o-83; 1o9

113



a X=O 82-85, 92-95; 135

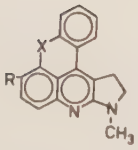
b X=S 82-86, 92-95; 136

c X=SO_2 82, 83; 136

d X=C=O 82, 83; 137

e X=C=NOH 82, 83; 137

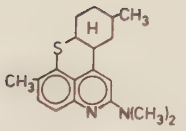
114



a X=O, R=Cl 82, 85; 138

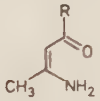
b X=S, R=CH_3 82, 85, 92-95; 139

115



82-84, 92-95; 139

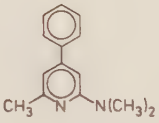
118



a $R=CH_3$ 87-89; 1o9

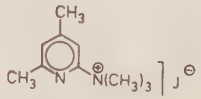
b $R=C_6H_5$ 87, 9o; 1o9

119 b



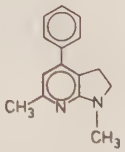
88, 9o, 92-95; 14o

120



89, 9o; 14o

121



9o, 91; 141

2. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi), Angaben in °C, Werte nicht korrigiert.

^{1}H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-6o und A-6o (Hersteller Varian), Tetramethylsilan als interner Standard, δ-Skala, ppm-Werte.

Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian)

UV-Spektren: UV-Spektralphotometer Modell 25 (Hersteller Beckmann), o.1 cm Quarzküvetten, nm-Werte; die Zahlen in Klammern entsprechen den log ε -Werten.

IR-Spektren: IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Hersteller Beckmann), KBr-Preßlinge, cm^{-1}-Werte.

CHN-Analysen: CHN-Analyser Modell 185 (Hersteller Hewlett Packard). Ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

Ausbeuten: Angaben über Aubeuten beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

3. Experimentelle Angaben

3.1 Ausgangsverbindungen

2-Aminobenzophenone 27a-27d, 1,4-Diaminoanthrachinon 69 sowie 2-Aminoanthrachinon 113d wurden von der Firma EGA bezogen; Anthranilnitril 74 und 2-Hydroxyphenylcyanid 95 von der Firma Aldrich. Herrn Dr. K.-H. Weber, Firma Boehringer, Ingelheim, danke ich für die Bereitstellung von 2-Amino-3-(2-chlorbenzoyl)-thiophen 88. Der Firma Bayer, Leverkusen, danke ich für das Überlassen von 1-Amino-4,7-dimethyl-5,6,7,8,8a,8b-hexahydro-thioxanthon 112.

2-o-Aminobenzoylpyridin 38

Phenacylpyridin 34 nach Lit.-Angaben /23a/

In einen 1ooo ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückfluß-kühler wurde eine Lösung von 25o ml Phenyllithium (o.6 mol) in Benzol vorgelegt und mit 25o ml $(C_2H_5)_2O$ verdünnt (N_2-Begasung). Dann wurden 56 g 2-Picolin (o.6 mol) innerhalb von 1o min. zugetropft und eine halbe Stunde rückflußerhitzt. Zur Picolyl-Li-Lösung ließ man 41 g (o.3 mol) Benzoesäuremethylester, gelöst in 4o ml $(C_2H_5)_2O$, über 2o min zutropfen und zwar so, daß der Ether heftig siedete. Anschließend wurde noch 3o min. rückfliessend erhitzt. Nach Reaktionsende wurde 1oo ml H_2O zugesetzt und mit 15o ml 6N-HCl mehrmals extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natronlauge neutralisiert und mit $(C_2H_5)_2O$

ausgeschüttelt. Das nach Abdampfen des Ethers zurückbleibende Öl wurde im Vakuum fraktioniert. Öl, Sp. 13o-135°C/ 1 Torr, Ausb. 25.4 g (65%). Lit. Sp. 145-153°C/2 Torr, Ausb. 8o %.

2-Phenacylpyridin-phenylhydrazon 35

19.8 g (o.1 mol) 2-Phenacylpyridin 34 wurde mit 1o.8 g (o.1 mol) Phenylhydrazin 2 h lang auf 12o°C erhitzt und das gebildete Wasser abdestilliert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit 3o ml C_2H_5OH versetzt und kaltgestellt (-18°C). Gelbe Kristalle (nicht umkristallisiert), Schmp. 83°C, Ausb. 1o.2 g (73%). Lit. /23a/, Schmp. 84-85°C, Ausb. nicht angegeben.

2-Phenyl-3-(2-pyridyl)-indol 36

19.2 g (o.6 mol) 2-Phenacylpyridin-phenylhydrazon 35 wurde in 3oo ml HCl konz. 3 h rückflußerhitzt. Aus dem ausgefallenen Hydrochlorid wurde mit konzentrierter Ammoniaklösung die Base freigesetzt. Weiße Plättchen (C_2H_5OH), Schmp. 2oo°C, Ausb. 11.2 g (62%). Lit. /23b/, Schmp. 2o1-2o2°C, Ausb. 68%.

2-o-Benzamidobenzoylpyridin 37

9 g (3o mmol) 36 wurden in 4oo ml trockenem Essigester bei Raumtemperatur 1 1/4 h mit Ozon behandelt. Bei einer Einleitungsgeschwindigkeit von 72 l/Gas pro Stunde mit einem Ozongehalt von 4,2 g (Gehaltsbestimmung) sind ca. 3 Äquivalente zugeführt worden. Nach Ablauf der Reaktion wurde 4o ml $EtOH/H_2O$ (1:1) zuge-

setzt und die bis 85°C flüchtigen Bestandteile wurden bei Normaldruck abdestilliert. Das entstandene Öl wurde ohne weitere Charakterisierung mit 7o ml HCl konz. 24h rückflußerhitzt. Nach Einengen der Lösung und Alkalisieren konnte das gewünschte Amin 38 mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt werden. Gelbe Nadeln (aus CH_3OH), Schmp. 142-143°C, Ausb. 2.5 g (38%, bezogen auf 36). Lit. /23b/, Schmp. 143-145°C, Ausb. 53%,(bezogen auf 37).

2-Cyanophenyl-phenacylether 96

Zu einem Gemisch von 3 g (25 mmol) 2-Hydroxyphenylcyanid 95, 5 g (25 mmol) Phenacylbromid und 2o ml Glykolmomomethylether wurde 1 g (25 mmol) in wenig Wasser gelöstes Ätznatron gegeben. Die Mischung wurde 1o min rückflußerhitzt und die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Farblose Nadeln (C_2H_5OH), Schmp. 145-146°C, Ausb. 3.8 g (65 %). Lit. /54a/ Schmp. 148 - 149°C, Ausb. 67 %.

3-Amino-2-benzoyl-benzo[b]furan 97

In eine Lösung von o.1 g (4 mmol) Natrium in 1o ml C_2H_5OH absol. wurde 1 g (4 mmol) o-Cyanophenyl-phenacylether 96 eingebracht, der sich in exothermer Reaktion auflöste; nach kurzer Zeit begann 97 auszukristallisieren. Es wurde noch 1o min gerührt, mit 2o ml H_2O verdünnt und abgesaugt. Gelbe Kristalle (C_2H_5OH), Schmp. 125°C, Ausb. o.9 g (9o %). Lit. /54a/, Schmp. 125-126°C, Ausb. 95%.

2-Amino-3-formylchromon 1o2a

nach Lit. /56/.

2-Amino-3-benzoylchromon 1o2b

nach Lit. /57/.

1-Amino-4-chlorxanthon 111a

nach Lit. /61/.

1-Amino-4-methylthioxanthon 111b und 1-Amino-4-methylthioxanthon-1o,1o-dioxid 111c

nach Lit. /62/.

2-Amino-penten-(2)-on-(4) 118a

Zu einer auf O°C gekühlten Lösung von 15o ml wässrigen Ammoniak (25%) wurden 51 g (o.5 mol) Acetylaceton getropft, der Niederschlag abgesaugt und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Schwach gelbe Flüssigkeit, die an der Kühlerwand auskristallisiert. Sp. 1oo°C/12 Torr, Ausb. 15 g (3o %). Lit. /68/, Sp. 213°C.

3-Amino-1-phenylbuten-(2)-on-(1) 118b

15 g (o.1 mol) Benzoylaceton wurden mit 15o ml wässriger Ammoniak-Lösung (25 %) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Spieße ab, die aus viel Ether umkristalliesiert wurden. Farblose Kristalle, Schmp. 139-14o°C, Ausb. 6 g (4o %). Lit. /69/, Schmp. 143°C, keine Ausbeute angegeben.

Säureamidacetale

Allgemeine Vorschrift nach Bredereck /29/, vgl. auch Dürr /7o/.

Darstellung von Säureamid-Dimethylsulfat-Komplexen

2o mmol des tertiären Säureamids wurden bei ca. 5o°C mit 2o mmol frisch destilliertem Dimethylsulfat versetzt und 2 h gerührt. Zur Abtrennung von nicht umgesetztem Dimethylsulfat wurde mehrmals mit Et_2O absol. ausgeschüttelt, die Et_2O-Phasen verworfen und Reste von Et_2O aus dem Säureamid-Dimethylsulfat-Addukt ("Bredereck-Komplex") im Vakuum abgezogen.

N-Methyl-2-pyrrolidon-Dimethylsulfataddukt 66

Aus N-Methyl-2-pyrrolidon nach o.a. Vorschrift

Darstellung von Amidacetalen in alkoholhaltiger Lösung

Man ließ den Bredereck-Komplex zu einer Lösung von 2,3 g Na in 1oo ml C_2H_5OH tropfen, wobei die Temperatur der Lösung +5°C nicht übersteigen darf. Nach 12 h Rühren wurde vom schwerlöslichen Natriummethylsulfat abzentrifugiert.

N,N-Dimethylacetamidacetal 28

wurde in alkoholhaltiger Lösung, wie oben angegeben, hergestellt; daneben wurde Acetal der Firma Merck verwendet.

N-Methyl-2-pyrrolidondiethylacetal 52

wurde wie oben angegeben hergestellt. Die Reindarstellung erfolgte durch Abdestillieren von Alkohol/Acetal in eine eisgekühlte Vorlage unter vermindertem Druck. Anschließend wurde i.Vak. an einer Vigreux-Kolonne fraktioniert. Farbloses Öl, Sp. 62°C/ 14 Torr, Ausb. 7o%.

3.2 Beschreibung der Reaktionen

Allgemeine Vorschrift A zur Umsetzung von Amidacetalen mit Aminoketonen

Die alkoholhaltige Lösung des Amidacetals in Ethanol wurde mit 1o mmol der ß-Aminocarbonylverbindung während der angegebenen Zeit rückfließend erhitzt.

Allgemeine Vorschrift B zur Umsetzung von Amidacetalen mit Aminoketonen

12 mmol Amidacetal (=1.6 g Acetamidacetal oder 2.1 g Pyrrolidonacetal) in 1o ml C_2H_5OH absol. gelöst, ließ man innerhalb von 1o min in die siedende Lösung oder Suspension von 1o ml ß-Aminoketon in 2o ml C_2H_5OH tropfen. Es wurde während der angegebenen Zeit unter Rückfluß erhitzt.

Allgemeine Vorschrift C zur Darstellung von Amidacetalen durch Reaktion von Acetamidacetal mit sek. Aminen

3o mmol (4 g) 28 wurde mit 45 mmol sek. Amin unter Feuchtigkeitsausschluß langsam auf 19o°C erhitzt (5 h). Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde 1o mmol Aminoketon zugegeben und der Kolben an einer Destillationsbrücke angebracht. Das Gemisch wurde nun 24 h bei 15o°C erhitzt, wobei CH_3OH und Wasser überdestillierten. Nach Erkalten wurde mit 3o ml CH_3OH verdünnt und auf +4°C abge-

kühlt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Vorschrift D zur Cyclisierung der Amidine

1o mmol Amidin wurde zu einer Suspension von 4o mmol Natriumhydrid in 3o ml absol. Dioxan gegeben und während der angegebenen Zeit unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde überschüssiges NaH durch Zugabe von CH_2OH zerstört. Anschließend wurden Dioxan und CH_3OH i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit H_2O gewaschen und aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

6-Chlor-2-dimethylamino-4-phenylchinolin 31a

a) 2.31 g (1o mmol) 27a wurden mit 28 nach Vorschrift A umgesetzt; Reaktionszeit 24h. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle (DC-rein) wurden abgesaugt und mit kaltem CH_3OH gewaschen. Farblose Nadeln, Schmp. 1o2-1o3°C, Ausb. 2.32 g (82 %, nicht umkristallisiert).

$C_{17}H_{15}N_2Cl$

Ber. C 72.21 H 5.35 N 9.91 Cl 12.54 Mol.-Masse 282.8
Gef. C 72.11 H 5.33 N 9.89 Cl 12.39 Mol.-Masse 282 (ms)

b) 2.31 g (1o mmol) 27a wurden mit alkoholhaltigem 28 nach Vorschrift A 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile i.Vak. wurde der Rückstand in Toluol aufge-

nommen, auf eine kurze Kieselgelsäule (Merck 60) gegeben und mit Toluol/Essigester (1:1) eluiert, Ausb. 2.4 g (85 %, nicht umkristallisiert).

4-(4-Chlorphenyl)-2-dimethylaminochinolin 31b

2.31 g (10 mmol) 27b wurden nach Vorschrift A mit 28 umgesetzt; Reaktionszeit 24h. Schwach gelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. 109°C, Ausb. 2.04 g (72%).

$C_{17}H_{15}N_2Cl$

Ber. C 72.21 H 5.35 N 9.91 Cl 12.54 Mol.-Masse 282.8
Gef. C 72.26 H 5.35 N 9.78 Cl 12.62 Mol.-Masse 282 (ms)

6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-dimethylaminochinolin 31c

2.6 g (10 mmol) 27c nach Vorschrift A mit 28; Reaktionszeit 24 h. Schwach gelbe Kristalle (aus 2-Propanol), Schmp. 123°C, Ausb. 2.35 g (74 %).

$C_{17}H_{14}N_2Cl_2$

Ber. C 64.37 H 4.45 N 8.83 Cl 22.35 Mol.-Masse 317.2
Gef. C 64.29 H 4.44 N 8.93 Cl 22.26 Mol.-Masse 317 (ms)

UV(MeOH): λmax = 219 (4.64), 255 (4.54), 367-370 (Schulter, 3.86).

2-Dimethylamino-4-(4-methylphenyl)-chinolin 31d

2.12 g (1o mmol) 27d wurden mit 28 nach Vorschrift A umgesetzt; Reaktionszeit 24 h. Die beim Einengen der Lösung ausgefallenen Kristalle wurden aus CH_3OH umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 78°C, Ausb. 2 g (79 %).

$C_{18}H_{18}N_2$

Ber. C 82.41 H 6.92 N 1o.68 Mol.-Masse 262.4

Gef. C 82.25 H 6.84 N 1o.65 Mol.-Masse 262 (ms)

2-Dimethylamino-4-(2-pyridyl)-chinolin 39

o.5 g (2.5 mmol) 38 wurden nach Vorschrift A mit 28 in ethanolischer Alkoholatlösung 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung entstand ein Niederschlag, der aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert wurde. Helle gelbe Nadeln, Schmp. 124°C, Ausb. o.54 g (85 %).

$C_{16}H_{15}N_3$

Ber. C 77.o8 H 6.o6 N 16.85 Mol.-Masse 249.3

Gef. C 76.97 H 6.o3 N 16.94 Mol.-Masse 249 (ms)

UV(MeOH): λmax = 214 (4.47), 253 (4.49), 365 (3.78).

N'-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-N,N-[N-(2-pyridyl)bis(ethylen)imino]-acetamidin 45a

Die nach der Isolierung von 46a erhaltene Mutterlauge wurde auf +4°C gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 146°C, Ausb. o.98 g (14 %).

$C_{24}H_{23}N_4ClO$

Ber. C 68.81 H 5.53 N 13.37 Cl 8.46 Mol.-Masse 418.9
Gef. C 68.71 H 5.67 N 13.45 Cl 8.47 Mol.-Masse 418 (ms)

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-chinolin 46a

a) 3.47 g (15 mmol) 27a wurden nach Vorschrift C mit 41a umgesetzt. Das honigartige Produkt wurde in 7o ml CH_3OH gelöst und mit kaltem Wasser tropfenweise versetzt, bis sich ein gelbes Öl abschied, das sich durch Umschwenken nicht mehr in Lösung bringen ließ. Anschließend wurde kurz aufgekocht; die klare Lösung schied nach Abkühlen auf Raumtemp. gelblich weiße Kristalle ab*; Schmp. 167°C, Ausb. 3.18 g (53%).

$C_{24}H_{21}N_4Cl$

Ber. C 71.9o H 5.28 N 13.98 Mol.-Masse 4oo.9
Gef. C 71.85 H 5.2o N 13.81 Mol.-Masse 4oo (ms)

---

*Die Mutterlauge wurde zur Isolierung des Amidins aufgehoben.

b) o.42 g (1 mmol) 45a wurden in 1o ml absol. CH_3OH, in dem 115 mg (5 mmol) Na gelöst worden sind, 24 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser suspendiert und abgesaugt, Ausb. o.29 g (72 %).

c) o.4 g (1 mmol) 45a wurden in 1o ml absol. Dioxan/12o mg NaH nach Vorschrift D umgesetzt; Reaktionszeit 2 h, Ausb. o.3o g (74 %).

N'-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-N,N-[N-phenylethyl-bis(ethylen)imino]acetamidin 45b

Die nach der Isolierung von 46b erhaltene Mutterlauge wurde auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt und der Niederschlag abgesaugt. Schwach gelbe Nadeln (CH_3OH), Schmp. 128-128.5°C, Ausb. o.68 g (1o %).

$C_{27}H_{28}N_3ClO$

Ber. C 72.71 H 6.63 N 9.42 Cl 7.95 Mol.-Masse 445.9

Gef. C 72.68 H 6.18 N 9.61 Cl 7.84 Mol.-Masse 445 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1.73 (s,3H), 2.13-2.47 (m,4H), 2.67-3.o (m,4H), 3.o7-3.33 (m,4H), 6.67 (d,J=9Hz,1H), 7.2o-7.87 (m,12H).

IR(KBr): 166o.

UV(MeOH): λ_{max} = 222 (4.38), 252 (4.46), 353-362 (3.45).

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-phenylethyl)-piperazin-1-yl]-chinolin 46b

a) 3.47 g (15 mmol) 27a wurden nach Vorschrift C mit 41b umgesetzt*. Gelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. 123°C, Ausb. 1.5 g (43 %).

$C_{27}H_{26}N_3Cl$

Ber. C 75.77 H 6.12 N 9.82 Mol.-Masse 427.9

Gef. C 75.5o H 5.95 N 9.83 Mol.-Masse 427 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2.53-2.9 (m,8H), 3.67-3.93 (m,4H), 6.93 (s,1H,H-3), 7.23-7.87 (m,13H,aromat.).

UV(MeOH: λ max = 221 (4.58), 257 (4.59), 363-365 (3.81)

b) o.45 g (1 mmol) 45b wurden in 1o ml absol. Dioxan/12o mg NaH nach Vorschrift D umgesetzt, Reaktionszeit 2 h, Ausb. o.3 g (7o%).

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin-1-yl]-chinolin 46c

3.47 g (15 mmol) 27a wurden nach Vorschrift C mit 41c umgesetzt. Schwach gelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. 145°C, Ausb. 3.3 g (47%).

$C_{26}H_{21}N_3ClF_3$

Ber. C 66.74 H 4.52 N 8.98 Mol.-Masse 467.9

Gef. C 66.99 H 4.54 N 8.95 Mol.-Masse 467 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.23-3.57 (m,4H), 3.77-4.13 (m,4H), 6.9-8.o (m,13H,aromat.).

---

*Die nach Verdünnen der Reaktionslösung mit CH_3OH ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, die Mutterlauge wurde zur Isolierung des Amidins aufgehoben.

6-Chlor-4-phenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-chinolin 46d

3.47 g (15 mmol) 27a wurden nach Vorschrift C mit 41d umgesetzt. Gelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. 1o6°C, Ausb. 2.84 g (51 %).

$C_{24}H_{19}N_2Cl$

Ber. C 77.72 H 5.16 N 7.55 Cl 9.56 Mol.-Masse 37o.9

Gef. C 77.57 H 5.25 N 7.37 Cl 9.45 Mol.-Masse 37o (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.o (t,J_1=6Hz,2H), 4.o3 (t,J_2=6Hz,2H), 4.93 (s,2H), 6.97 (s,1H), 7.o7-7.87 (m,12H,aromat.).

UV($CHCl_3$): λ max 262 (4.56), 369 (3.83).

5-Chlor-2-(N-methylpyrrolidin-2-ylidenamino)-benzophenon 53a

2.3 g (1o mmol) 27a wurden nach Vorschrift B mit 52 umgesetzt. Reaktionszeit 1 h. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wurde das Öl in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und über eine trockene Kieselgelsäule (Merck Kieselgel 6o) gegeben; eluiert wurde mit Toluol/Essigestermischungen steigender Polarität. Die am langsamsten laufende gelbe Zone wurde abgetrennt und das Elutionsmittel entfernt. Farblose Kristalle (nicht umkristallisiert), Schmp. 7o-71.5°C, Ausb. 2.12 g (68 %).

$C_{18}H_{17}N_2ClO$

Ber. C 69.12 H 5.48 N 8.96 Cl 11.33 Mol.-Masse 312.8

Gef. C 69.o5 H 5.42 N 8.83 Cl 11.25 Mol.-Masse 312 (ms)

6-Chlor-1-methyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolin 54a

a) 2.3 g (1o mmol) 27a wurden nach Vorschrift A mit 52 umgesetzt. Reaktionszeit 24 h. Die beim Einengen i.Vak. ausgefallenen Kristalle wurden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 175-176°C, Ausb. 2 g (69 %).

$C_{18}H_{15}N_2Cl$

Ber. C 73.43 H 5.13 N 9.5o Cl 12.o3 Mol.-Masse 294.8
Gef. C 73.31 H 5.17 N 9.56 Cl 12.o2 Mol.-Masse 294 (ms)

b) 1.6 g (5 mmol) 53a wurden nach Vorschrift C umgesetzt. Reaktionszeit 2 h, Ausb. 1.1 g (74 %).

1-Methyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolin 54b

1.97 g (1o mmol) 27e wurden nach Vorschrift A mit 52 umgesetzt. Reaktionszeit 24 h. Die beim Einengen ausgefallenen Kristalle wurden aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 186°C, Ausb. 1.65 g (65 %), siehe auch Dürr /7o/.

6,12-Diphenyl-dibenzo[b,f][1,5]diazocin 67

3.94 g (2o mmol) 66 wurden in 2o ml Ethanol abs. in der Siedehitze gelöst und tropfenweise mit 4.5 g (2o mmol) 27e in 1o ml Ethanol versetzt. Es wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Das zurückbleibende Öl wurde mit wenig Methanol angerieben und auf -18°C abgekühlt. Gelbe Rhomben (aus Methanol), Schmp. 183°C, Ausb. o.38g (14 %).

$C_{26}H_{18}N_2$

Ber. C 87.12 H 5.o6 N 7.82 Mol.-Masse 358.4

Gef. C 87.29 H 5.1o N 7.88 Mol.-Masse 358 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.93-7.42 (m,14H,aromat.), 7.67-7.93 (m,4H,aromat.).

IR(KBr): 161o (C=N).

6-Amino-2-dimethylamino-7-oxo-(1,4-dihydronaphtho)[1,2,3-d,e]chinolin 7o

2.38 g (1o mmol) 1,4-Diaminoanthrachinon 69 wurden mit 9.4 g (7o mmol) 28 1 h auf 65°C, dann 2o h auf 8o°C erwärmt. Das während der Reaktion gebildete Methanol wurde abdestilliert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit Methanol verdünnt und filtriert (Filtrat verwerfen). Der Rückstand wurde mit $CHCl_3$ ausgekocht, filtriert und die $CHCl_3$-Phase i.Vak. auf ca. 2o ml eingeengt und kaltgestellt. Es kristallisierte ein Gemisch von drei Substanzen aus; die Mutterlauge enthielt 7o, das ich aus Ethanol kristallisieren konnte. Rote Kristalle (EtOH), Schmp. 226°C (Zers.), Ausb. 1.24 g (43 %).

$C_{18}H_{15}N_3O$

Diese Substanz wurde von M. Dürr /7o/ auf einem anderen Wege dargestellt.

N'-[2-Dimethylamino-7-oxo-(1,4-dihydronaphtho)[1,2,3-d,e]chinolin-6-yl]-N,N-dimethylacetamidin 71

1.2 g (4 mmol) 7o wurden in 25 ml Toluol gelöst und mit 1 g (8 mmol) 28 versetzt; dann wurde 2 h bei 8o°C gerührt und anschließend unter Abdestillieren von Methanol 3 h rückflußerhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile i.Vak. wurde der Rückstand mit Cyclohexan gewaschen und aus viel Cyclohexan umkristallisiert. Rote Nadeln, Schmp. 21o-215°C, Ausb. o.96 g (64 %).

$C_{22}H_{22}N_4O$

Ber. C 73.72 H 6.19 N 15.36 Mol.-Masse 358.4

Gef. C 73.6o H 6.41 N 15.4o Mol.-Masse 358 (ms)

UV(Dioxan): λ_{max} 227 (4.36), 272 (4.44), 342 (3.86), 358 (3.77), 5o2 (3.8).

2,7-Bis(dimethylamino)-dibenzo[f,l,m,n][2,9]phenanthrolin 72

o.72 g (2 mmol) 71 wurden nach Vorschrift D umgesetzt; Reaktionsdauer 6 h. Rostbraune Plättchen (Dioxan), Schmp. 27o°C, Ausb. o.44 g (64 %).

$C_{22}H_{20}N_4$

Ber. C 77.62 H 5.92 N 16.46 Mol.-Masse 34o.43

Gef. C 77.65 H 6.o2 N 16.52 Mol.-Masse 34o (ms)

UV(Dioxan): λ_{max} = 25o (4.22), 282 (4.72), 373 (3.89), 482 (3.49).

N'-(2-Cyanophenyl)-N,N-dimethylacetamidin 75

2.4 g (2o mmol) Anthranilnitril 74 in 5 ml MeOH wurden mit 3.2 g (24 mmol) 28 4 h bei 6o°C gerührt. Die warme Reaktionslösung wurde vorsichtig mit heißem Wasser verdünnt (bei zu rascher Zugabe bzw. Abkühlung trennt sich die Lösung in zwei Phasen) und unter Außenerwärmung geschüttelt. Farblose Nadeln (CH_3OH/H_2O), Schmp. 68°C, Ausb. 2.66 g (71 %).

$C_{11}H_{13}N_3$

Ber. C 7o.56 H 7.oo N 22.44 Mol.-Masse 187.3

Gef. C 7o.52 H 6.93 N 22.71 Mol.-Masse 187 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1.93 (s,3H), 3.o7 (s,6H); 6.73-7.9 (m,4H,aromat.).

IR(KBr): 222o (CN).

4-Amino-2-dimethylaminochinolin 76

1.9 g (1o mmol) 75 wurden nach Vorschrift D cyclisiert. Reaktionszeit 6 h. Das ausgefallene gelbe Salz wurde abgenutscht und in Ether suspendiert; es wurde tropfenweise mit kaltem Wasser bis zur Lösung des Salzes versetzt. Die Etherphase wurde neutral gewaschen,über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Karamelfarbige Spieße (aus Toluol), Schmp. 167°C, Ausb. o.89 g (47%).

$C_{11}H_{13}N_3$

Ber. C 7o.56 H 7.oo N 22.44 Mol.-Masse 187.3

Gef. C 7o.41 H 7.oo N 22.63 Mol.-Masse 187 (ms)

UV(MeOH): λ_{max} 229 (4.17), 257 (4.27), 3o6 (3.73)

2-Dimethylamino-4-hydroxychinolin 78

1.5 g (1o mmol) frisch dest. Anthranilsäuremethylester 77 wurde mit 1.6 g (12 mmol) 28 22 h auf 9o°C erhitzt; während der Reaktion gebildetes MeOH wurde abdestilliert. Anschließend wurde nach Vorschrift D cyclisiert; Reaktionszeit 2 h. Der Rückstand wurde in 2o ml H_2O gelöst und mit 1o ml 2N-HCl versetzt. Farblose Kristalle (Hydrochlorid), Schmp. über 3oo°C, Ausb. 1.64 g (73 %). Base: Weiße Kristalle, Schmp.276°C (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_2O$

Ber. C 7o.19 H 6.43 N 14.88 Mol.-Masse 188.2

Gef. C 7o.19 H 6.43 N 14.76 Mol.-Masse 188 (ms)

UV(MeOH): λmax = 225 (4.44), 245 (4.45), 3o3 (4.18).

6-Chlor-4-phenyl-chinolon-(2) 79

a) Aus 31a durch Reaktion in H_2O_2/AcOH: 2.83 g (1o mmol) 31a wurde in 25 ml Eisessig gelöst, mit 5.4 g H_2O_2 versetzt und 24 h auf 1oo°C erhitzt. Beim Abkühlen der orangeroten Lösung fielen farblose Kristalle aus. Schmp. 249°C (aus MeOH), Ausb. 2.o4 g (8o%).

$C_{15}H_{10}NClO$

Ber. C 7o.46 H 3.94 N 5.48 Cl 13.86 Mol.-Masse 255.7

Gef. C 7o.19 H 3.9o N 5.32 Cl 13.57 Mol.-Masse 255 (ms)

^{1}H-NMR(DMF-d_7): 6.57 (s,1H,aromat.), 7.33-7.7 (m,8H, aromat.), 12-13 bauchiges Signal, kaum bemerkbar, D_2O-Austausch).

b) Aus 83 durch Reaktion mit NaOH: 2.12 g (5 mmol) 83 wurden in 2o ml DMSO auf dem siedenden Wasserbad mit 2o ml 2N-NaOH tropfenweise versetzt und erhitzt, bis keine Amindämpfe mit pH-Papier mehr nachweisbar waren (1o-2o min). Danach wurde die Substanz mit Wasser ausgefällt und aus viel CH_3OH umkristallisiert. Mischschmelzpunkt mit oben angegebener Probe: 249°C, Ausb. o.96 g (75 %).

2-(6-Chlor-4-phenyl-chinolyl)-trimethylammoniumiodid 83

2.8 g (1o mmol) 31a wurden in 25 ml Nitromethan suspendiert und mit 14.2 g (1oo mmol) CH_3J versetzt. Die Lösung wurde 28 h rückflußerhitzt. Die nach Abkühlen auf Raumtemperatur ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus trockenem Ethanol/Essigester umkristallisiert. Schmp. 185°C, Ausb. 2.8 g (66 %), farblose Nadeln, die sich an der Luft rasch gelb färben.

$C_{18}H_{18}N_2ClJ$

Ber. C 5o.91 H 4.27 N 6.6o Mol.-Masse 424.7

Gef. C 51.o1 H 4.23 N 6.5o Mol.-Masse 282 (ms)

UV(MeOH): λ max 236 (4.41), 299 (3.51)

6-Chlor-2-methoxy-4-phenylchinolin 84a

o.42 g (1 mmol) 83 wurden,wie bei 84b angegeben, in 5 ml CH_3OH umgesetzt. Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 8o-8o.5°C, Ausb. o.14 g (53 %).

$C_{16}H_{12}NClO$

Ber.	C 71.25 H 4.48 N 5.19 Cl 13.14	Mol.-Masse 269.7
Gef.	C 71.o7 H 4.45 N 5.2o Cl 13.27	Mol.-Masse 269 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 4.13 (s,3H), 6.9o (s,1H,H-3), 7.4-7.97 (m,8H,aromat.).

IR(KBr): 122o, 1o5o (C-O).

6-Chlor-2-ethoxy-4-phenylchinolin 84b

o.42 g (1 mmol) 83 wurden in 5 ml C_2H_5OH in der Siedehitze gelöst und mit einer heißen Lösung von o.48 g (12 mmol) NaOH in 2 ml Wasser versetzt und 2 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde mit 5 ml Wasser verdünnt, nochmals kurz aufgekocht und die beim Abkühlen analysenrein ausfallenden Kristalle abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 123°C, Ausb. o.16 g (58 %).

$C_{17}H_{14}NClO$

Ber.	C 71.96 H 4.97 N 4.94 Cl 12.49	Mol.-Masse 283.8
Gef.	C 71.84 H 4.95 N 4.93 Cl 12.43	Mol.-Masse 283 (ms)

6-Chlor-2-cyano-4-phenylchinolin 84c

2.12 g (5 mmol) 83 wurden in 3o ml DMF auf 9o°C erhitzt, mit einer ebenso heißen Lösung von 1.6 g (32 mmol) NaCN in 12 ml Wasser versetzt und 5 min im siedenden Wasserbad erwärmt. Anschließend wurden 5 ml heißes Wasser zugegeben. Nach Abkühlen der Reaktionslösung schieden sich farblose Kristallnadeln ab. Schmp. 165°C, Ausb. o.8 g (6o %).

$C_{16}H_9N_2Cl$

Ber.	C 72.6o H 3.43 N 1o.58	Mol.-Masse 265
Gef.	C 72.31 H 3.46 N 1o.3o	Mol.-Masse 265 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.33-8.3 (m,aromat.).

7-Chlor-5-phenyltetrazolo[1,5-a]chinolin 84d

o.84 g (2 mmol) 83 wurden in 15 ml DMF bei 9o°C gelöst, mit einer ebenso heißen Lösung von o.84 g (13 mmol) NaN_3 in 5 ml Wasser versetzt und 5 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde mit 2 ml H_2O verdünnt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Farblose Kristalle (aus DMF/H_2O), Schmp. 193°C, Ausb. o.31 g (55 %).

$C_{15}H_9N_4Cl$

Ber.	C 64.18 H 3.23 N 19.96	Mol.-Masse 28o,7
Gef.	C 63.85 H 3.3o N 19.72	Mol.-Masse 28o (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.5-7.7 (zentr.m,5H); 7.77-8.o (m,3H), 8.87 (d,J=9Hz,1H).

1,9-Dimethyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolinium-iodid 85

a) 1.2 g (5 mmol) 54b wurden in einer Mischung von 1o ml $CHCl_3/CH_3NO_2$ (7+3) mit 14 g (o.1 mmol) CH_3J 33 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde i.Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus 28 ml Essigester/MeOH (2o+8) umkristallisiert. Das so gebildete Isomerengemisch (85 und 86) ließ sich auf neutr. Al_2O_3-Platten (Fa. Merck) mit Cyclohexan/$CHCl_3$/AcOH (9:9:2) auftrennen (rf 85: o.35; 86: o.43). Das kristalline Produkt wurde pulverisiert und portionsweise mit insgesamt 2o ml kaltem $CHCl_3$ (-18°C) extrahiert*. Der $CHCl_3$-Extrakt wurde einrotiert und der Rückstand aus trockenem Essigester/Methanol umkristallisiert. Schwach gelbe Plättchen, Schmp. 183°C, Ausb. 1.35 g (67 %).

$C_{19}H_{19}N_2J$

Ber. C 56.73 H 4.76 N 6.96 J 31.35 Mol.-Masse 4o2.3
Gef. C 56.97 H 4.78 N 6.96 J 31.49 Mol.-Masse 26o (ms)

b) o.52 g (2 mmol) 54b wurden mit 7 g (5o mmol) CH_3J 24 h im Bombenrohr auf 1oo°C erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgefäßes wurde die kristalline Masse mit $(C_2H_5)_2O$ herausgespült, abgesaugt und aus 11 ml Essigester/CH_3OH (8+3) umkristallisiert (kein Isomer 86 auf der DC nachweisbar). Ausb. o.49 g (6o %).

---

*Die $CHCl_3$-unlöslichen Kristalle waren das Isomere 86.

1,1-Dimethyl-4-phenyl-chino[2,3-b]pyrrolinium-iodid 86

Die wie bei 85 erhaltenen, in kaltem $CHCl_3$ unlöslichen Kristallen wurden aus CH_3OH-Essigester umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 189°C, Ausb. o.1 g (5 %).

$C_{19}H_{19}N_2J$

Ber. C 56.73 H 4.76 N 6.96 Mol.-Masse 4o2.3

Gef. C 56.69 H 4.76 N 6.99 Mol.-Masse 26o (ms)

1-Methyl-4-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin 87

1.3 g (5 mmol) 54b wurden mit 1.15 g (5 mmol) DDQ in 2o ml Dioxan absol. 6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat mit Essigester verdünnt und gegen wässrige Bisulfit-Lösung (3o %) mehrmals ausgeschüttelt. Anschließend wurde die organische Phase mit wässriger Natronlauge (4 %) geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und über eine Aluminiumoxidsäule (Al_2O_3 neutr., Akt. I) gegeben und mit CH_2Cl_2 eluiert. Gelbe Kristalle (CH_3OH/H_2O), Schmp. 136°C, Ausb. o.45 g (35 %).

$C_{18}H_{14}N_2$

Ber. C 83.69 H 5.46 N 1o.85 Mol.-Masse 258.3

Gef. C 83.25 H 5.56 N 1o.93 Mol.-Masse 258 (ms)

UV(MeOH): λmax = 253 (4.6), 332 (3.77), 367 (3.68).

N'-[3-(2-Chlorbenzoyl)-thiophen-2-yl]-N,N-dimethylacetamidin 89

1.2 g (5 mmol) 88 wurden nach Vorschrift B mit 28 umgesetzt. Reaktionszeit 3 h. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus CH_3/H_2O umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 87°C, Ausb. 1.15 g (74 %).

$C_{15}H_{15}N_2ClOS$

Ber. C 58.72 H 4.93 N 9.13 Cl 11.56 S 1o.45 Mol.-Masse 3o6.8

Gef. C 58.64 H 4.89 N 9.o6 Cl 11.53 S 1o.38 Mol.-Masse 3o6 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2.o (s,3H), 2.8 (s,6H), 6.93 (d,J_1=6Hz,1H), 7.1 (d,J_2=6Hz,1H), 7.17-7.33 (m,4H,aromat.).

IR(KBr): 1625.

UV(CH_3Cl): λmax = 243 (4.28) 34o (3.78).

4-(2-Chlorphenyl)-2-dimethylamino-thieno[2,3-b]pyridin 9o

1 g (3.3 mmol) 89 wurden in 15o ml Toluol absol. mit o.68 g (1o mmol) NaOEt 4 Tage am Wasserabscheider rückflußerhitzt. Die Lösung wurde filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 1o3°C, Ausb. o.47 g (52 %).

$C_{15}H_{13}N_2ClS$

Ber. C 62.38 H 4.54 N 9.7o Cl 12.28 S 11.1o Mol.-Masse 288.8

Gef. C 62.14 H 4.47 N 9.52 Cl 12.26 S 11.o4 Mol.-Masse 288 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.2 (s,3H), 6.53 (s,1H,H-3), 6.77 (d,J_1=6Hz,1H), 7.o (d,J_2=6Hz,1H), 7.2-7.6 (m,6H,aromat.).

UV($CHCl_3$): λmax = 265 (4.17), 294 (4.o8), 348 (3.81).

4-(2-Chlorphenyl)-2-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-thieno[2,3-b] pyridin 91a

2.37 g (1o mmol) 88 wurden nach Vorschrift C mit 41a umgesetzt- Anschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (Merck Kieselgel 6o, 7o-23o mesh, Elutionsmittel: Toluol/Essigester 1:1). Schwach gelbe Plättchen (aus EtOH), Schmp. 12o°C, Ausb. 1.3 g (32 %).

$C_{22}H_{19}N_4ClS$

Ber. C 64.93 H 4.71 N 13.77 Cl 8.71 S 7.88 Mol.-Masse 4o6.4

Gef. C 64.69 H 4.7o N 13.76 Cl 8.71 S 7.84 Mol.-Masse 4o6 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.5-3.9 (zentr.m,8H), 6.5-6.77 (m,2H), 6.8 (d,J_1=5Hz,1H), 7.1 (d,J_2=5Hz,1H), 7.23-7.6 (m,6H), 8.33-8.1 (m,1H).

UV($CDCl_3$): λmax = 244 (4.38), 292 (4.12), 335 (3.78).

[4-(2-Chlorphenyl)-2-piperidin-1-yl]-thieno[2,3-b]pyridin 91b

2.37 g (1o mmol) 88 wurden nach Vorschrift C mit Piperidin umgesetzt. Das nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile erhaltene Öl wurde an einer Kieselgelsäure chromatographiert, Elutionsmittel Toluol/Ethylacetat (7+3). Die ersten, bei 36o nm stark fluoreszierenden Fraktionen enthielten 1.38 g 91b. Gelbe Nadeln (CH_3OH), Schmp. 97-98°C, Ausb. 42 %.

$C_{18}H_{17}N_2ClS$

Ber. C 65.76 H 5.21 N 8.52 Mol.-Masse 328.9

Gef. C 65.72 H 5.27 N 8.52 Mol.-Masse 328 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1.37-1.77 (m,6H), 3.17-3.77 (m,4H), 6.63 (s,1H,H-3), 6.73 (d,J_1=6Hz,1H), 7.o3 (d,J_2=6Hz, 1H), 7.17-7.83 (m,4H,aromat.).

2-Dimethylamino-4-phenyl-benzofuro[3,2-b]pyridin 98

2.9 g (12 mmol) 97 wurden mit 28 nach Vorschr. B umgesetzt. Reaktionszeit 24 h. Gelbe Kristalle (aus CH_3OH), Schmp. 139°C, Ausb. 1.79 g (62 %).

$C_{19}H_{16}N_2O$

Ber. C 79.14 H 5.59 N 9.72 Mol.-Masse 288.35

Gef. C 79.3o H 5.61 N 9.8o Mol.-Masse 288 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.23 (s,3H), 6.73 (s,1H,7-3); 7.23-8.33 (m,9H,aromat.).

IR(KBr): 3o5o, 294o-284o, 162o, 158o.

UV(CH_3OH): λmax 234 (4.63), 256 (4.49), 381 (3.99)

1-Methyl-4-phenyl-benzofuro[3,2-b]-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-e] pyridin 99

1.2 g (5 mmol) 97 wurden mit 52 nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 6 h. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das zurückbleibende Öl nach Vorschrift D cyclisiert. Reaktionszeit 2 h. Gelbe Würfel (aus Aceton/H_2O), Schmp. 176°C, Ausb. o.83 g (55 %).

$C_{20}H_{16}N_2O$

Ber. C 79.98 H 5.37 N 9.33 Mol.-Masse 3oo.4

Gef. C 8o.24 H 5.43 N 9.45 Mol.-Masse 3oo (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.1 (s,3H), 2.93-3.73 (m,4H), 7.17-7.83 (m,8H, aromat.), 8.13 (dd,J=8Hz,1H).

UV(CH_3OH): λmax = 328 (4.67), 38o (4.42).

2-Dimethylamino-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2.3-b]pyridin 1o5a

1.9 g (1o mmol) 1o2a wurden nach Vorschrift B mit 28 umgesetzt. Reaktionszeit 3 h. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abgezogen und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 177°C, Ausb. 1.54 g (64 %).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$

Ber. C 7o.21 H 5.oo N 11.51 Mol.-Masse 24o.3

Gef. C 69.99 H 5.o3 N 11.66 Mol.-Masse 24o (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.27 (s,6H), 6.93 (d,J=9Hz,1H,aromat.), 7.43-7.7 (m,3H,aromat.), 8.1-8.47 (m,2H,aromat.).

UV(CH_3OH): λmax = 283 (3.54), 354 (4.o6).

2-Dimethylamino-5-oxo-4-phenyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin 1o5b

o.5 g (2 mmol) 1o2b wurden mit 2.66 g (2o mmol) 52 einige Minuten auf 65°C erwärmt bis zur Lösung der Substanz. Nach kurzer Zeit fielen Kristalle aus, die sich durch Erhöhen der Temperatur auf 8o°C wieder lösten. Während der Reaktion gebildetes Methanol wurde abdestilliert. Nach 5 min wurde auf Raumtemp. abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Gelbliche Kristalle, Schmp. 214°C, Ausb. o.5 g (78 %).

$C_{2o}H_{16}N_2O_2$

Ber. C 75.93 H 5.1o N 8.86 Mol.-Masse 316.3

Gef. C 76.25 H 5.34 N 9.21 Mol.-Masse 316 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.27 (s,6H), 6.3 (s,1H,H-3), 7.17-7.6 (m,3H,aromat.), 7.97-8.23 (dd,1H,aromat.).

IR(KBr): 164o.

UV(CH_3OH): λmax = 232 (4.6), 317 (4.15), 351 (4.48).

2-Methyl-6H-[1]benzopyrano[2,3-b]-3,4-dihydropyrrolo[2,3-e]-pyridin-6-on 1o6

1.2 g (5 mmol) 1o2a wurden nach Vorschrift B mit 52 umgesetzt; Reaktionszeit 24 h. Gelbe Kristalle (C_2H_5OH), Schmp. 2o3-2o5°C, Ausb. 1.2 g (48 %).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$

Ber. C 71.42 H 4.8o N 11.11 Mol.-Masse 252.3

Gef. C 71.45 H 4.83 N 11.o2 Mol.-Masse 252 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2.83-3.1 (m,5H), 3.73 (t,J=7Hz,2H), 7.17-8.4 (m,5H,aromat.).

IR(KBr): 1625 (C=O).

UV(CH_3OH): λmax = 292 (3.8), 358 (4.37).

6-Chlor-2-dimethylamino-[1]benzopyrano[2,3,2,-d,e]chinolin 113a

2.4 g (1o mmol) 111a wurden mit 28 nach Vorschr. B umgesetzt. Reaktionszeit 6 h. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abgezogen und durch zweimalige Destillation mit je 2o ml Dioxan vollständig entfernt. Anschließend wurde nach Vorschrift D cyclisiert (2 h). Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Feine gelbe Nadeln (CH_3OH), Schmp. 179°C, Ausb. 2.49 g (84 %).

$C_{17}H_{13}N_2ClO$

Ber. C 68.81 H 4.41 N 9.44 Cl 11.95 Mol.-Masse 296.8

Gef. C 68.6o H 4.38 N 9.44 Cl 11.94 Mol.-Masse 296 (ms)

^{1}H-NMR($CF_3CO_2D/CDCl_3$): 3.47 (s,6H), 6.97 (s,1H,H-1), 7.53-8.1 (m,6H,aromat.).

IR(KBr): 292o, 1615, 16o5.

UV(CH_3OH): λmax = 219 (4.6), 257 (4.65), 31o (4.o9), 338 (3.98), 358 (4.o7), 392 (3.62) 4.16 (3.44).

2-Dimethylamino-6-methyl-[1]benzothiopyrano[4,3,2-d,e]chinolin 113b

2.4 g 111b wurden mit 28 nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 24 h. Gelbe Nadeln (C_2H_5OH), Schmp. 18o-181°C, Ausb. 2.3 g (79 %).

$C_{18}H_{16}N_2S$

Ber. C 73.94 H 5.52 N 9.58 S 1o.97 Mol.-Masse 292.4

Gef. C 73.92 H 5.5o N 9.73 S 11.oo Mol.-Masse 292 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2.3 (s,3H), 3.23 (s,6H), 7.o7-8.o (m,7H,aromat.).

IR(KBr): 29oo, 161o, 1595.

UV(CH_3OH): λ_{max} = 2o4 (4.62), 235 (4.61), 263 (4.61), 377 (4.o2), 4o8-412 (3.63).

2-Dimethylamino-6-methyl-[1]benzothiopyrano[4,3,2,-d,e]chinolin-7,7-dioxid 113c

o.27 g (1 mmol) 111c wurden nach Vorschrift A mit 28 umgesetzt; Reaktionszeit 24 h. Zitronengelbe Nadeln (aus DMF), die über 3oo°C sublimieren, Ausb. o.24 g (75 %).

$C_{18}H_{16}N_2O_2S$

Ber. C 66.65 H 4.97 N 8.64 S 9.88 Mol.-Masse 324.4

Gef. C 66.34 H 5.o5 N 8.8o S 9.86 Mol.-Masse 324 (ms)

^{1}H-NMR(CF_3CO_2D): 3.1 (s,3H), 3.7 (s,6H), 7.87-8.67 (m,7H,aromat.).

IR(KBr): 128o und 1135 (SO_2).

2-Dimethylamino-7-oxo-(1,4-dihydronaphtho)[1,2,3-d,e]chinolin 113d

2.23 g (1o mmol) 1-Aminoanthrachinon 111d wurden in 7o ml trokkenem Pyridin suspendiert und mit 1.6 g (12 mmol) 28 24 h rückflußerhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Braune Nadeln, Schmp. 189°C, Ausb. 2.1 g (75 %), siehe auch Dürr /7o/.

2-Dimethylamino-7-hydroximino-(1,4-dihydronaphtho)[1,2,3-d,e] chinolin 113e

Eine Lösung von 1.4 g (5 mmol) 113d in 3o ml Dioxan absol. wurde mit einer alkoholischen Hydroxylamin-Lösung* gemischt und 5 h rückflußerhitzt. Anschließend dampfte man das Lösungsmittel i.Vak. auf die Hälfte seines Volumens ein und gab das Gemisch auf Eiswasser. Aus der klaren Lösung schied sich nach Zugabe von verd. Salzsäure (pH 5-6) das Oxim ab. Das abgenutschte Rohprodukt wurde zur Reinigung in 1N-NaOH gelöst, mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt und das Oxim durch Ansäuren ausgefällt. Rote Nadeln (aus Dioxan, Schmp. 254-26o°C (Zersetzung), Ausb. o.87 g (6o %).

---

*Zur Bereitung der Hydroxylaminlösung wurden 3.6 g NH_2OH,HCl (in C_2H_5OH) zu einer Lösung von 2.65 g Na^o in C_2H_5OH absol. gegeben, das ausgefallene NaCl abgesaugt und die Lösung auf ca. 1o ml eingeengt (C_2H_5OH fällt 113d aus).

$C_{18}H_{15}N_3O$

Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.52 Mol.-Masse 289.3

Gef. C 74.53 H 5.29 N 14.44 Mol.-Masse 289 (ms)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 3.3 (s,6H), 6.95-7.2 (m,2H,D_2O-Austausch), 7.6-8.97 (m,6H,aromat.).

IR(KBr): 344o, 33oo, 159o.

UV(Dioxan): λmax = 259 (4.47), 4oo (3.85), 468 (3.86).

7-Chlor-3-methyl-[1]benzopyrano[4,3,2-d,e]-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolin 114a

1.2 g (5 mmol) 111a wurden nach der bei 113a angegebenen Vorschrift mit 52 umgesetzt. Gelbe filzige Nadeln, Schmp. 211.5-212°C, Ausb. o.62 g (4o %).

$C_{18}H_{13}N_2ClO$

Ber. C 7o.o2 H 4.24 N 9.o7 Cl 11.48 Mol.-Masse 3o7.77

Gef. C 7o.o2 H 4.22 N 9.1o Cl 11.43 Mol.-Masse 3o8 (ms)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3.1 (s,3H), 3.17-3.83 (m,4H), 7.o-7.83 (m,6H, aromat.).

UV(CH_3OH): λmax = 256 (4.68), 3o8 (4.o3), 357 (4.o8).

3,7-Dimethyl-[1]benzothiopyrano[4,3,2-d,e]-1H-2,3-dihydropyrrolo [2,3-b]chinolin 114b

2.4 g (1o mmol) 111b wurden mit 52 nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 4 h. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abgezogen und durch zweimalige Destillation mit je 2o ml Dioxan vollständig entfernt. Anschließend wurde nach Vorschrift D cyclisiert (2 h). Gelbe Nadeln (aus Aceton), Schmp. 213-214°C, Ausb. 1.4 g (46 %).

$C_{19}H_{16}N_2S$

Ber. C 74.97 H 5.3o N 9.2o S 1o.53 Mol.-Masse

Gef. C 74.87 H 5.34 N 9.22 S 1o.4o Mol.-Masse

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,3 (s,3H,aromat.), 3.o3 (s,3H), 3.27-3.5 (m,4H), 7.o-8.83 (m,6H,aromat.).

UV($CHCl_3$): λ_{max} = 236 (4.42) 266 (4.54), 335 (3.8), 377 (3.95).

2-Dimethylamino-6,1o-dimethyl-7a,8,9,1o,11,11a-hexahydro-[1]-benzothiopyrano[4,3,2-d,e]chinolin 115

1.5 g (5 mmol) 1-Amino-4,7-dimethyl-5,6,7,8,8a,8b-hexahydro-thioxanthon 112 wurden nach Vorschrift B mit 28 umgesetzt; Reaktionszeit 24 h. Die Reaktionslösung wurde i.Vak. auf ca. 5 ml eingeengt und gekühlt (+4°C). Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus CH_3OH umkristallisiert. Gelbbraune Kristalle, Schmp. 2o5°C, Ausb. o.56 g (27 %).

$C_{19}H_{21}N_2S$

Ber. C 73.75 H 6.84 N 9.o5 S 1o.36 Mol.-Masse 3o9.5

Gef. C 73.33 H 6.88 N 8.68 S 1o.3o Mol.-Masse 3o9 (ms)

2-Dimethylamino-6-methyl-4-phenylpyridin 119b

4.47 g (3o mmol) 118a wurden mit 28 nach Vorschrift D umgesetzt. Nach 24 h Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand portionsweise mit 5o ml Diethylether extrahiert. Von der in $(C_2H_5)_2O$ schwerlöslichen Ausgangsverbindung 118a wurde dekantiert, der Etherextrakt einrotiert und das erhaltene Öl i.Hochvak. destilliert. Sp. 155°C/$1o^{-3}$ Torr. Farblose Kristalle, Schmp. 7o,5-71°C, Ausb. 3.5 g (55 %).

$C_{14}H_{16}N_2$

Ber. C 79.21 H 7.6o N 13.2o Mol.-Masse 212.3

Gef. C 79.16 H 7.71 N 12.84 Mol.-Masse 212 (ms).

6-(2,4-Dimethylpyridyl)-trimethylammoniumiodid 12o

9.9 g (1o mmol) 118a wurden nach Vorschrift B mit 28 umgesetzt. Reaktionszeit 24 h. Das nach Abziehen des Lösungsmittels zurückbleibende öl wurde an einer Vigreuxkolonne (Länge 1o cm) i.Vak. fraktioniert. Die zwischen 8o-95°C/12 Torr übergehende Fraktion (8.5 g) wurde mit dem doppelten Volumen CH_3J versetzt und 12 h stehengelassen. Farblose Kristalle (CH_3OH/Essigester), Schmp. 171°C, Ausb. 6.6 g (23 %).

$C_{1o}H_{17}N_2J$

Ber. C 41.11 H 5.87 N 9.59 J 43.44 Mol.-Masse 292.2

Gef. C 41.13 H 5.85 N 9.54 J 43.36 Mol.-Masse 15o (ms)

1,6-Dimethyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridin 121

1.49 g (1o mmol) 118b wurden mit 52 nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 4 h. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und durch zweimalige Destillation mit absol. Dioxan vollständig entfernt. Das erhaltene Öl wurde nach Vorschrift D umgesetzt und der Rückstand in der bei 119b beschriebenen Weise weiterbehandelt. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 64.5-65.5°C, Sp. 12o°C/1o^{-3}Torr, Ausb. o.99 g (44 %).

$C_{15}H_{16}N_2$

Ber.	C 8o.32 H 7.19 N 12.49	Mol.-Masse 224.3
Gef.	C 8o.16 H 7.o8 N 12.28	Mol.-Masse 224 (ms)

UV($CDCl_3$): λmax = 247 (4.33), 334 (3.71).

Pharmakologische Methodik

Alle Versuche wurden mit NMRI-Mäusen eigener Zucht (Gewicht 25-3o g) durchgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte peroral als Lösung (Erdnußöl) bzw. wässrige Suspension (o.5 % Traganth/o.9 % NaCl-Lösung). Die Tiere erhielten bis zum Versuchsbeginn Standardfutter Altromin-R und Wasser ad libitum.

1. Beeinflussung der Spontanmotilität

Untersucht wurde im Lichtschrankenkäfig, Versuchanordnung nach Dews /67/. Gruppen zu je fünf Mäusen (männlich) wurde 3o min vor Versuchsbeginn das Lösungsmittel mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Anregung der Tiere wurde sodann 2 h lang kontinuierlich registriert. Am folgenden Tag erhielten dieselben Versuchstiere die Prüfsubstanz per os; die Aktivität wurde wieder gleich ermittelt. Zur Auswertung wurden die Halbstunden-Werte herangezogen und die Ergebnisse mehrerer Versuche gemittelt. Die Wirkung ergab sich als Quotient der Impulse aus Testsubstanz und Kontrollversuch. Dabei bedeutet ein Wirkungsquotient (WQ)<1 eine Sedierung, WQ=1 keine Wirkung, WQ>1 eine Excitation.

2. Beeinflussung der stimulierten Motilität

Die Versuche wurden an je fünf Mäusen (männlich) morgens zu gleicher Zeit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Zunächst wurde die Ausgangsmotilität 5 min nach Einsetzen in die

Versuchskäfige gemessen (Vorperiode, Meßzeit 1 min). Dann wurden 5 mg/kg Amphetaminsulfat i.p. gegeben. 3o min später wurden die Impulse nach 5 min Akklimatisation gemessen (1. Testperiode). Anschließend erfolgte die Applikation der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels per os und von diesem Zeitpunkt an 2 h lang, alle 3o min, die Registrierung der Impulsrate (2. Testperiode).

3. Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose

Gruppen zu je zehn Mäusen wurde die Prüfungssubstanz bzw. das jeweilige Lösungsmittel per os verabreicht. 3o min später wurde 1oo mg/kg Hexobarbital-Na i.p. injiziert. Die Tiere wurden anschließend in Rückenlage gebracht. Als Narkosedauer galt die Zeit vom Beginn der Rückenlage bis zum Wiedererlangen des Aufrichterefelxes. Die Schlafzeiten der Versuchs- und Kontrolltiere wurden verglichen und mit dem Mann-Whitney Test /71/ auf Signifikanz geprüft.

4. Antikonvulsive Wirkung

Gruppen zu je zehn Mäusen (weiblich, männlich) wurden die Prüfsubstanzen bzw. das Lösungsmittel 3o min vor der i.p. Gabe von 75 mg/kg Pentetrazol verabreicht. Es wurde die Anzahl der Mäuse festgestellt, bei denen innerhalb von 1o min Krämpfe auftraten. Eventuelle Toxizität wurde registriert. Vergleichssubstanz war Diazepam (5 mg/kg i.p.).

5. Untersuchung zur Antagonisierung der Reserpinsedation /72/ /73/

Männliche Mäuse in Gruppen von je zehn Tieren erhielten die Testsubstanz per os. 3o min später wurde den Versuchstieren 4o mg/kg Tetrabenazin (gelöst in 5 %-iger wässriger Ascorbinsäurelösung) i.p. appliziert. 3o min nach der Tetrabenazin-Gabe wurden die Mäuse 1o mal innerhalb 1 h je 6o sec lang an die Mitte eines senkrecht aufgestellten Stabes gesetzt (Länge 9o cm, Durchmesser 1.5 cm, umwickelt mit o.2 cm starker Schnur). Diejenigen Tiere, die sich während dieser Zeit bewegungslos verhielten, wurden als kataleptisch bezeichnet. Vergleichssubstanz war das Antikataleptikum Desipramin (25 mg/kg i.p.).

6. Beeinflussung der Oxotremorinwirkung /74/

Die zu untersuchende Verbindung bzw. das Lösungsmittel wurde je fünf Mäusen (männlich) 3o min vor der i.p.-Gabe von o.5 mg/kg Oxotremorin (Lösungsmittel: o.9 % NaCl-Lösung) per os verabreicht. Eine Vergleichsgruppe erhielt 3 mg/kg Biperiden. Das Verhalten der Tiere wurde 15, 3o und 45 min nach der Oxotremorin-Gabe an Hand der Tremorstärke, die in 4 Stufen eingeteilt wurde, beurteilt. Dabei entspricht 2 = starker Tremor, 1 = unterbrochener Tremor, o.5 = schwacher Tremor und O = kein Tremor.

4. Literaturverzeichnis

/1/ A. Kreuzberger, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart 1968, S. 356 ff.

/2/ S. Patai, The Chemistry of Amidines and Imidates, Verlag J. Wiley, New York 1975.

/3/ G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel-Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Verlag Chemie, Weinheim 1968.

/4/ U. Rosentreter und W. Puls, C.A. 98, 198o47 (1983).

/5/ Drugs of the Future, Vol. 8, S. 773 (1983).

/6/ E. Fourneau, J. Tréfouel und G. Benoit, Chemisches Zentralblatt 1931/I, S. 2o6o.

/7/ W. Zerweck und W. Kunze, C.A. 29, 6249 (1935).

/8/ N. Luthy, F. Bergstrom und H. Mosher, J.Am.Chem.Soc. 71, 11o9 (1949).

/9/ H. Gilman et al., J.Am.Chem.Soc. 67, 21o6 (1945).

/1o/ H. Tanida, C.A. 52, 1842o (1958).

/11/ N. Heindel und P. Kennewell, Chem.Commun. 1969, S. 38.

/12/ H. Bredereck, R. Gompller, K. Klemm und B. Föhlisch, Chem.Ber. 94, 3119 (1961).

/13/ W. Ried und P. Weidemann, Chem.Ber. 1o4, 3329 (1971).

/14/ E. Pedersen und Bo Hansen, Liebigs Ann.Chem. 1981, S. 1485.

/15/ G. Gast, J. Schmutz und D. Sorg, Helv.Chim.Acta 6o, 1644 (1977).

/16/ T. Hara et al., J.Org.Chem. 43, 4865 (1978).

/17/ F. Eiden und M. Dürr, Arch.Pharm. (Weinheim) 312, 7o8 (1979).

/18/ H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann.Chem. 641, 1-39 (1961).

/19/ H. Bredereck, F. Effenberger und H. Botsch, Chem.Ber. 97, 3397 (1964).

/2o/ J. Gloede, L. Haase und H. Gross, Z.Chem. 9, 2o1 (1969).

/21/ F. Taddei et al., Org.Magn.Reson. 12 (3), 159 (1979).

/22/ C. Whittle, Tetrahedron Lett. No. 33, 3689 (1968).

/23/ a) N. Goldberg, L. Barkley und R. Levine, J.Am.Chem.Soc. 73, 43o1 (1951).

b) D. Ockenden und K. Schofield, J.Chem.Soc. 1953, 344o.

/24/ a) R. Carney, C.A. 77, 126452 (1972).

b) K. Hino et al., Chem.Pharm.Bull. 28, 2618 (198o).

/25/ Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 15, S. 175 (198o).

/26/ E. Merck, C.A. 71, 4998oz (1969).

/27/ R. Kikumoto, A. Tobe, H. Fukami und M. Egawa, J.Med.Chem. 26, 246 (1983).

/28/ H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H.-J. Sasse und J. Spile, Chem.Ber. 89, 2o6o (1956).

/29/ H. Bredereck, F. Effenberger und H. Beyerlin, Chem.Ber. 97, 3o81 (1964).

/3o/ H. Zimmer, D. Armbruster, S. Karidia und D. Lankin, Tetrahedron Lett. No. 46, 4o53 (1969).

/31/ A. Vogel, F. Troxler und A. Lindenmann, Helv.Chim.Acta 52, 1929 (1969).

/32/ T. Tanaka et al., J. Heterocycl. Chem. 9, 1355 (1972).

/33/ M. Murugesan, Synthesis 1979, S. 352.

/34/ H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm und H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 (1959).

/35/ H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem.Ber. 97, 14o3 (1964).

/36/ H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem.Ber. 98, 1o78 (1965).

/37/ A. Bogatskii et al., C.A. 85, 177388 (1976).

/38/ J. Bitter et al., C.A. 95, 22oo56z (1981).

/39/ D. Wakankar und B. Hosangadi, C.A. 94, 84o85h (1981).

/4o/ N. Morita, J. Dickstein und S. Miller, C.A. 92, 58871a (198o).

/41/ R. Makitra et al., C.A. 82, 155683 (1975).

/42/ A. Dornow und E. Neuse, Chem.Ber., 84, 296 (1951).

/43/ M. Kazankow und G. Putsa, C.A. 79, 92o55d (1973).

/44/ C. Schaller, J.Prakt.Chem. 56, 2o6 (1897).

/45/ J. Wieczorek und E. Plazeck, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas. 83, 249 (1964).

/46/ H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie, 5. Aufl., Verlag Hüthig, Heidelberg 1976, S. 314.

/47/ A. Roser, Ann. 282, 381 (1894).

/48/ T. Sasaki, K. Kanematsu und M. Murata, Tetrahedron 27, 5359 (1971).

/49/ W. Klötzer, Monatsh. Chem. 87, 536 (1956).

/5o/ E. Steck und G. Ewing, J.Am.Chem.Soc. 7o, 3397 (1948).

/51/ a) H. Nakanishi und M. Setoguchi, Arzneim.-Forsch. 22, 19o5-18 (1972).

b) O. Hromatka und D. Binder, Monatsh. Chem. 1o4, 8o4 (1973).

/52/ E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen , Pharmazeutische Chemie , G. Thieme Verlag Stuttgart, 1982.

/53/ M.A. Khan und A. Guarconi, J.Heterocycl.Chem. 14, 8o7 (1977).

/54/ a) K. Gewald und H.-J. Jänsch, J.Prakt.Chem. 315, 784 (1979).

b) V. Vaidya, S. Mahajan und Y. Agasimundin, Indian J.Chem. Vol. 2oB, S. 391 (1981).

/55/ J. Cocker und G. Gregory, C.A. 74, 14131d (1971).

/56/ U. Pedersen und H. Heitzer, Liebigs Ann.Chem. 1976, 1659-1662.

/57/ Dissertation G. Rademacher, München 1983.

/58/ F. Villani et al., J.Med.Chem. 18, 1 (1975).

/59/ J.A. Bristol et al., J.Med.Chem. 24, 1o1o (1981).

/6o/ S. Archer, A. Zayed, R. Rej und Th. Rugino, J.Med.Chem. 26, 124o-1246 (1983).

/61/ Dissertation V. Gülke, Berlin 1973.

/62/ F. Eiden und J. Dusemund, Arch.Pharm. (Weinheim) 3o5, 324 (1972); Dissertation J. Dusemund, Berlin 197o.

/63/ C. Koelsch und F. Lucht, J.Am.Chem.Soc. 71, 3556-58 (1949).

/64/ M. Kuhn und R. Wilhelm, Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie, Vol. 3, Nr. 6, 197o, S. 317 ff.

/65/ D. Beattie et al., J.Med.Chem. 2o (5), 718 (1977).

/66/ K. Hino, K. Furukawa, Y. Nagai und H. Uno, Arch.Int. Pharmacodyn. 245, 283 (198o).

/67/ P. Dews, Br.J.Pharmacol. 8, 46 (1953).

/68/ H. Kohlrausch und P. Pongratz, Monatsh.Chem. 7o, 234 (1937).

/69/ E. Fischer und C. Bülow, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 18, 2134 (1885).

/7o/ Dissertation M. Dürr, München 1978.

/71/ H.B. Mann, D.R. Whitney; Ann.Math.Stat. 18, 5o (1947).

/72/ G. Zetler, K. Mahler, F. Daniel; N. Schmiedebergs Arch.Exp.Pathol.Pharmakol. 238, 468 (196o).

/73/ G. Zetler, E. Moog, N. Schmiedebergs Arch.Exp.Pathol. Pharmakol. 236, 442 (1958).

/74/ G. Kuschinsky, R. Lindmar, U. Wollert, W. Fleck; Kurs der allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie, S. 125ff, Wiss.Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1974.

Lebenslauf

Kurt Georg Berndl	geboren am 7.7.1954 in Wasserburg am Inn, als erstes Kind des Offiziers Kurt M. Berndl und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Günther; seit 1978 verheiratet mit Lila Berndl, geb. Babiak, ein Sohn.
Schulbildung	1961-1965 Volksschulen in München und Regensburg, 1965-1974 Gymnasien in Regensburg und München.
Reifeprüfung	Mai 1974 am humanistischen Wilhelmsgymnasium in München.
Wehrdienst	1.7.1974 Eintritt als Zeitsoldat in die Bundeswehr.
Studium der Pharmazie	Mai 1976 - November 1979 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
2. Staatsexamen	14.11.1979
Praktikum	November 1979 - April 1980 - Arcis-Apotheke in München, Frau I. Stöcker. Mai - Oktober 1980, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig Maximilians-Universität München.
3. Staatsexamen	3.12.1980
Approbation	20.11.1981
Studium der Lebensmittelchemie	November 1980 - November 1983
I. Staatsprüfung	3.6.1983
Praktikum	1.7.1983 - 31.12.1983 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1.1.1984 - 2.7.1984 Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern, München.
II. Staatsprüfung	Juli 1984
Promotion	seit Mai 1980 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München.